

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département Stupéfiants et Psychotropes

COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Compte-rendu de la 85ième réunion du 22 octobre 2009
Adopté le 15 décembre 2009

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

M. MARIMBERT, Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,
Mme MORFINI, représentant le Directeur Général de la Santé,
Mme PARENT, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,
M. ETCHEVERRY, représentant le Directeur Général de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services,
M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,
Mme MOUCHEL, représentant le Directeur des affaires criminelles et des grâces,
M. GÉNY, représentant le Chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,
Mme PFLETSCHINGER, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,
Mme CANARELLI, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,
Mme GUILLEMER, représentant la Directrice Générale de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,
M. JUNOD, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,
Mme DURAND, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,
M. DE HARO, représentant le réseau de Toxicovigilance

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie : M. MALLARET (Président), M. THIRION (Vice-président), M. BORDET (membre titulaire), Mme DEBRUYNE (membre suppléant), M. DEMATTEIS (membre suppléant), Mme GIBAJA (membre suppléant), Mme JOLLIET (membre titulaire), M. LAGIER (membre titulaire), Mme LAPEYRE-MESTRE (membre titulaire), M. QUESTEL (membre suppléant),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. MAGNIN (membre titulaire), M. PROU (membre suppléant), M. KAMMERER (membre suppléant), M. POLOMENI (membre titulaire),
- En qualité de psychiatre : M. KARILA (membre titulaire), M. BAILLY (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur : M. SERRIE (membre titulaire), Mme COLLIN (membre suppléant), M. DONNADIEU (membre suppléant),
- En qualité de toxicologue analyste : M. PEPIN (membre titulaire), M. GAULIER (membre suppléant), Mme THEVENOT (membre suppléant),
- En qualité de pharmacien hospitalier : M. BEAUVERIE (membre titulaire), M. LAVAL (membre suppléant),
- En qualité de pharmacien d'officine : M. ROBINET (membre titulaire), Mme DUBOIS (membre suppléant),
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),
- En qualité de représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques : Mme SIBENALER (membre titulaire),
- En qualité de représentant des producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes : Mme AVRIL (membre titulaire), M. CHATTON (membre suppléant),

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 2 :
Mme HARAMBURU (CEIP de Bordeaux)
M. BASTOS (Afsset)
Dans le cadre du point 4 :
Mme HARAMBURU (CEIP de Bordeaux)
Dans le cadre du point 7 :
Mme DJEZZAR (CEIP de Paris)

SECRÉTARIAT DE LA COMMISSION

Mme ARENS-RICHARD, Mme COURNÉ, Mme FABREGUETTES, M. LUCAS, Mme MESSINA-GOURLOT.

ÉTAIENT EXCUSÉS

Mme la Directrice de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins,
M. le Directeur général de l'Action sociale,

Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-présidente de la Commission nationale de pharmacovigilance,
M. QUENEAU et M. MONTASTRUC, représentants de l'Académie de Médecine.

1. INSTALLATION DE LA COMMISSION PAR M. MARIMBERT, DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS

1a. ALLOCUTION DE M. MARIMBERT, DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS

La séance est ouverte par M. Jean Marimbert, directeur général de l'Afssaps

1 Rappels des missions de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) qui siège auprès de l'Afssaps, est chargée de proposer des avis au Directeur général de l'Afssaps et au Ministre de la Santé sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance et l'abus.

Les mesures proposées visent en particulier à favoriser le bon usage des médicaments psychoactifs en renforçant l'encadrement de leur prescription et de leur délivrance et en proposant toute autre mesure qu'elle jugerait utile (information des prescripteurs, adaptation du conditionnement, modification de la notice, de l'étiquetage, etc.).

La Commission propose également des mesures de contrôle renforcé sur les substances psychoactives, médicamenteuses ou non, par leur inscription sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes.

La Commission est très souvent sollicitée en ce sens par les autres commissions de l'Afssaps, les différentes autorités sanitaires (Afssa, HAS, etc.) et les ministères concernés (Ministère de la Santé, Ministère de l'Intérieur, Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, etc.).

La CNSP rend également des avis portés par l'Afssaps au niveau européen et international, notamment au Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'OMS et à la Commission des Stupéfiants de l'ONU.

La commission s'inscrit dans un réseau d'acteurs intervenant dans le champ de la toxicomanie et de la pharmacodépendance :

- Le réseau national de pharmacodépendance/addictovigilance s'articule, sous la coordination de l'Afssaps, à l'échelon national (les services de l'Afssaps et la CNSP) avec un réseau territorial de 13 centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) et de 7 centres correspondants, implantés au sein de CHU dans les principales villes de France. Ils recueillent et évaluent les cas de pharmacodépendance et d'abus liés à la prise de substances psycho-actives, informent les professionnels de santé et participent à leur formation. Les CEIP participent également aux commissions régionales addictions.

Ils recueillent des données issues de la notification spontanée de cas d'abus et de dépendance par les professionnels de santé, qui ont l'obligation de déclarer les cas graves. Ces centres réalisent également des enquêtes annuelles et pérennes : OPPIDUM pour le recueil des cas de dépendance dans différentes structures de soins, OSIAP pour l'identification de médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées ou volées, DRAMES pour l'identification des substances impliquées dans les décès par surdose chez les toxicomanes, ASOS pour la prescription et la délivrance des antalgiques stupéfiants en France et enfin l'enquête nationale sur la soumission chimique.

Le réseau de pharmacodépendance travaille en étroite collaboration avec d'autres dispositifs de vigilance, notamment la pharmacovigilance et la toxicovigilance.

- La CNSP et l'Afssaps s'appuient également et depuis peu sur un réseau d'experts toxicologues médico légaux dont les données lui permettent d'alimenter les enquêtes sur la soumission chimique et les décès par overdoses.

- La CNSP et l'Afssaps travaillent en lien avec la Commission Addiction placée auprès du Ministère de la santé et plus particulièrement avec un de ses groupes de travail, le groupe TSO chargé de faire des propositions visant à réduire le mésusage des médicaments de substitution aux opiacés et à améliorer la prise en charge des patients dépendants.

- L'Afssaps et le réseau des CEIP participent à la mise en œuvre de la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie, coordonnée par la MILDT, qui subventionne notamment un programme annuel d'études réalisées par le réseau. Il a également noué un partenariat étroit avec l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT).

- Les travaux de la Commission ont des prolongements européens et internationaux : l'Afssaps transmet à l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), en collaboration avec l'OFDT, des rapports d'évaluation de substances psycho-actives réalisés par les CEIP ; elle transmet également à l'Agence européenne des médicaments (EMEA) les cas d'abus impliquant des médicaments, et peut aussi évaluer le potentiel d'abus et de dépendance dans le cadre d'une procédure d'enregistrement centralisée ; elle transmet en outre des rapports d'évaluation à l'OMS ; enfin les travaux du réseau de pharmacodépendance sont transmis régulièrement à l'Organe international de contrôle des stupéfiants de l'ONU et contribuent à permettre à la France de jouer un rôle actif au sein de la Commission des stupéfiants de l'ONU.

2 Renouvellement de la CNSP

La Commission nommée pour 3 ans comprend 16 membres de droit représentant les institutions impliqués dans les sujets impliquant l'abus, la dépendance et la toxicomanie et 19 membres titulaires nommés par le Ministre chargé de la Santé dont quinze personnalités choisies en raison de leur compétence, un représentant de l'Académie Nationale de Médecine, un représentant de l'Académie Nationale de Pharmacie, un représentant de l'industrie pharmaceutique et un représentant des producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes.

Le renouvellement de la CNSP, tout comme les autres instances siégeant à l'Afssaps, s'est fait par le biais d'un appel à candidature diffusé par l'Afssaps sur son site Internet. C'est la deuxième fois que la CNSP est renouvelée par ce processus.

Elle est composée de près de 50 % de nouveaux membres parmi les 30 personnalités qualifiées (15 titulaires et 15 suppléants) choisies en raison de leur compétence.

Les profils des membres sont très diversifiés : membres de centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A), psychiatres, médecins généralistes fortement impliqués dans les domaines de l'addictologie ou des soins aux toxicomanes, pharmaciens d'officine et hospitaliers, médecins spécialistes de la douleur et médecin pédopsychiatre, toxicologues analystes et médecins légistes ayant une expérience solide en toxicologie médico-légale.

3 Les lignes de force du bilan de la précédente commission :

- 17 séances se sont déroulées entre le 16 octobre 2006 et le 1er septembre 2009,

- **Le premier axe a été de renforcer le contrôle et la réglementation des substances psychoactives posant un problème de santé publique**

<u>La CNSP a proposé le classement de substances sur la liste des stupéfiants</u>

- **<u>L'iboga</u>,** compte tenu de ses effets neurotoxiques, ses propriétés hallucinogènes et de la survenue croissante d'intoxications aiguës ayant conduit à des décès.
- **<u>La benzylpipérazine (BZP)</u>**, substance de synthèse psychostimulante qui provoque des effets toxiques similaires à ceux de l'ecstasy. Elle a émergé sur le marché illicite et dans les lieux festifs au cours des années 2000.
- **<u>L'oripavine</u>,** substance naturelle présente dans le pavot et facilement transformée en thébaïne et autres opiacés.
- **<u>Des cannabinoïdes de synthèse contenues dans le « Spice »</u>**

Fin 2008, a été rapporté un intérêt croissant du public pour l'utilisation de mélanges de plantes utilisés comme substitut du cannabis et vendus comme encens sur Internet. Les substances contenues dans ces mélanges ont des propriétés pharmacologiques proches du delta 9 THC.

<u>La CNSP a examiné la demande de reclassement du dronabinol (THC) du tableau II au tableau III de la Convention de 1971 sur les psychotrope</u>

Considérant que l'intérêt thérapeutique du THC est limité et que son potentiel d'abus et de dépendance est avéré, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes s'est montrée défavorable à cette proposition.

<u>La CNSP a proposé la mise en place d'une surveillance renforcée des médicaments à base d'éphédrine et de pseudo-éphédrine</u>

L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) a constaté une progression du trafic et de l'abus de méthamphétamine dans certaines régions du monde et l'augmentation du trafic de pseudoéphédrine et d'éphédrine. L'OICS a ainsi incité les Etats à renforcer le contrôle de ces précurseurs de méthamphétamine et des médicaments en contenant. La CNSP a alors recommandé un suivi renforcé du trafic licite de ces médicaments et que les spécialités à base d'éphédrine ou de

pseudoéphédrine ne figurent pas sur la liste des médicaments de médication officinale en accès direct dans les pharmacies.

- **Le deuxième axe a été de proposer des mesures pour diminuer les risques liés à l'utilisation de substances psychoactives illicites ou détournées de leur usage**

La CNSP a approuvé la proposition de mise à disposition de la naloxone (Narcan®) chez les usagers de drogues pour prévenir les décès par overdoses aux opiacés

A l'initiative du groupe « Traitements de substitution aux opiacés » (TSO) et de l'Afssaps, cette réflexion a été engagée par la Commission addiction de la DGS. La CNSP s'est montrée favorable à la mise en place d'un protocole expérimental permettant d'étudier, dans le contexte français, l'intérêt d'un tel programme en termes d'efficacité et de sécurité.

La CNSP a évalué des risques sanitaires liés à l'utilisation de la phénacétine comme produit de coupage de la cocaïne

La saisie de phénacétine comme produit de coupage de la cocaïne est apparue en 2000 en France et ne cesse d'augmenter. Compte tenu de sa toxicité importante, la CNSP a proposé la diffusion d'une note d'information à destination des professionnels de santé et des usagers de drogues ainsi que la saisine de la Mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques de drogues (MNCPC) afin de classer la phénacétine sur la liste de surveillance des précurseurs chimiques.

La CNSP a participé à l'élaboration des messages d'alertes sanitaires

L'Afssaps avec l'appui de la CNSP et en liaison avec la Direction générale de la santé (DGS), l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Observatoire des drogues et des toxicomanies (OFDT) et la MILDT ont participé à la gestion de plusieurs alertes sanitaires qui ont donné lieu à la diffusion de notes d'information et d'alerte :

- en mars 2008 : une note d'information sur les risques sanitaires liés à la présence de phénacétine dans les poudres contenant de la cocaïne.
- en mars 2008 : une note d'information sur les risques sanitaires liés à une consommation d'herbe de cannabis coupée avec des microparticules de silice.
- le 4 aout 2008 : un communiqué de presse informant des tendances de la consommation d'héroïne en France et visant à rappeler les dangers inhérents à la consommation d'héroïne.
- Début 2009 : 3 communiqués de presse informant la survenue en Ile de France de près de 50 cas d'overdoses à l'héroïne ayant nécessité une hospitalisation. L'héroïne en cause était fortement concentrée et certains échantillons contenaient de l'alprazolam.

- **Le troisième axe est de favoriser le bon usage des médicaments**

- Favoriser le bon usage des traitements de substitution aux opiacés (TSO)

- Arrêté portant application de l'article L.162-4-2 du Code de la sécurité sociale

La CNSP a proposé une liste de médicaments qu'elle a identifiés comme les plus sujets à abus et détournement et dont la prise en charge par l'assurance maladie est subordonnée à l'inscription du nom du pharmacien désigné par le patient sur l'ordonnance et, en cas d'usage abusif ou de mésusage, l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie et le patient.

Les spécialités contenant la buprénorphine haut dosage, le flunitrazépam, la méthadone ou le méthylphénidate, sont concernées par l'application de ces mesures.
L'arrêté prévoit l'établissement systématique d'un tel protocole pour tout traitement par méthadone gélule.

Ces dispositions visent à améliorer le bon usage du médicament et la qualité des soins en renforçant notamment le lien entre le médecin et le pharmacien.

- Mise en place d'un cadre strict de prescription et de délivrance de la méthadone gélule et mise en place d'un suivi post-AMM très étroit (en collaboration avec la Commission nationale de pharmacovigilance et la Commission d'AMM)

La méthadone gélule est commercialisée depuis avril 2008. Cette forme permet de rendre la méthadone plus facile d'utilisation que la forme sirop avec une meilleure acceptabilité pour le patient. Néanmoins, compte tenu de la toxicité et de la marge thérapeutique étroite de la méthadone et des risques intrinsèques liés à cette nouvelle forme (trafic, injection, intoxication accidentelle de l'Enfant), la CNSP a proposé un cadre strict de prescription et la mise en place d'un PGR national comprenant en particulier un plan de surveillance de pharmacovigilance, d'addictovigilance et de toxicovigilance.

Un bilan à un an de l'ensemble des données collectées, présenté en juin 2009 a été jugé rassurant (peu de détournement ou de trafic, efficacité de la mise au point galénique empêchant l'injection) mais avec la réserve de la montée en charge du nombre de patients traités et d'un nombre trop élevé d'intoxication chez les enfants. L'Afssaps a proposé un relatif assouplissement du cadre de prescription avec la poursuite de cette surveillance selon les mêmes modalités.

- En relation avec la Commission Addiction du Ministère de la Santé (groupe TSO)
    - Suivi plus étroit et limitation de la durée de prescription et de délivrance de la buprénorphine haut dosage lors de l'initiation du traitement,
    - Engagement d'une réflexion visant à rationaliser l'utilisation des contrôles urinaires lors de l'initiation et du suivi d'un traitement par TSO.

- Favoriser le bon usage des médicaments de la douleur

La CNSP a examiné plusieurs PGR européens dans le cadre d'une demande d'AMM européenne. Cet examen a porté en particulier sur de nombreuses nouvelles spécialités à base de fentanyl, présentées sous des formes galéniques variées et indiquées dans le traitement des douleurs paroxystiques chez des patients cancéreux.

- Prévenir le détournement des médicaments psychoactifs

- Mise en œuvre de Plans de Gestion du Risque (PGR)

La CNSP a notamment demandé, pour le Rivotril® (clonazépam), la mise en œuvre d'un PGR national pour limiter son usage détourné et favoriser son bon usage. Une lettre aux prescripteurs a été diffusée en juillet 2008, le conditionnement a été modifié. La CNSP a également souhaité la modification de la formulation de la solution buvable afin de limiter son usage à des fins de soumission chimique.

- Elaboration des recommandations sur les conditions d'utilisation et de gestion des stupéfiants, au cours des essais cliniques

Sous l'initiative de l'Afssaps, le CEIP de Caen a élaboré des recommandations définissant les conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives au cours des essais cliniques. Elles sont destinées aux évaluateurs de l'Afssaps et aux industriels. Ces recommandations ont été approuvées par la CNSP et font l'objet d'une consultation publique sur le site de l'Afssaps www.afssaps.fr

- Mise en place d'un groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments », rattaché à la Commission d'AMM sous l'impulsion de la CNSP

Compte tenu de l'importance de la galénique sur le potentiel de détournement des médicaments, un nouveau groupe de travail a été créé en novembre 2007, rattaché à la Commission d'AMM et présidé par le Président de la CNSP.

Ce groupe a pour mission d'élaborer, en concertation avec et pour l'Industrie pharmaceutique, des recommandations galéniques visant à limiter le risque de détournement des médicaments. Il a également pour mission d'évaluer le rapport bénéfice/risque sur le plan galénique, de médicaments identifiés comme « sensibles » en développement ou déjà commercialisés.

Il est composé de galénistes, de cliniciens, de toxicologues, de pharmaciens et de représentants des réseaux de vigilances.

Ses travaux suivent les quatre axes identifiés grâce aux travaux des CEIP.

✓ *Recommandations galéniques visant à limiter la soumission chimique*

L'Afssaps et la CNSP sont très impliquées dans la lutte contre la soumission chimique. Depuis 2003, l'Afssaps a mis en place une étude annuelle et prospective permettant de recenser les cas de soumission chimique et d'identifier les substances impliquées.
Les résultats annuels de cette enquête sont présentés systématiquement à la CNSP. A l'occasion de la Présidence française de l'Union européenne, l'Afssaps a organisé une réunion en septembre 2008 réunissant de nombreux experts nationaux et européens, spécialistes du sujet.

Cette problématique est reprise aux niveaux européen et international :

- En janvier 2007, l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a émis des recommandations afin d'encourager les laboratoires pharmaceutiques à mettre au point des méthodes permettant de déceler la présence de médicaments pour prévenir les agressions sexuelles.

- La Commission des stupéfiants de l'ONU a adopté en mars 2009, une résolution franco-argentine portant sur l'utilisation des techniques pharmaceutiques pour lutter contre les agressions sexuelles facilitées par la drogue.

Les recommandations qui ont été élaborées par le groupe de travail visent à limiter l'utilisation de médicaments dans la soumission chimique mais sans nuire à l'observance du traitement dans le cadre d'une utilisation normale.

Ces recommandations ont été présentées et validées par la CNSP et la Commission d'AMM.
Elles doivent maintenant être validées par l'Industrie pharmaceutique d'ici la fin 2009 avant de pouvoir être proposées à l'EMEA.

- ✓ *Recommandations galéniques visant à limiter le détournement à l'origine d'intoxications accidentelles de l'Enfant*

Un des autres axes de travail du groupe est d'élaborer des recommandations visant à sécuriser les conditionnements des médicaments qui présentent une toxicité importante vis-à-vis des enfants.
Une réflexion est actuellement menée avec des pédiatres et les recommandations devraient être également soumises à la Commission d'AMM et l'Industrie pharmaceutique avant d'être présentées au niveau européen en 2010.

4 La vocation et l'esprit du travail de la Commission

La CNSP est composée de membres d'horizons très variés, tous experts dans leur domaine. Elle interagit et collabore très fortement avec toutes les instances nationales, européennes et internationales en charge de la toxicomanie et de l'addiction. Une de ses forces est également de s'appuyer sur un réseau très actif, le réseau des CEIP, qui lui apporte une expertise précise, complète et actualisée sur tous les sujets dont elle a à débattre.

Le travail de la Commission est guidé par des considérations de santé publique et de sécurité sanitaire : permettre un accès aux traitements tout en minimisant les risques associés à l'usage des stupéfiants et à la pharmacodépendance, même si, à l'évidence, la politique globale de lutte contre la drogue et la toxicomanie intègre d'autres dimensions, notamment sociale, sociétale et de sécurité publique.

La Commission a toujours appuyé et accompagné depuis plus de 10 ans la démarche française de substitution, qui a permis une baisse notable du nombre de décès par overdose, une diminution de la transmission du Sida et une amélioration de la prise en charge sanitaire et sociale des toxicomanes : en témoignent encore récemment les avis favorables sur la mise sur le marché des génériques de Subutex® et de la gélule de méthadone. Mais elle s'est également montrée attachée, pour préserver les bénéfices des politiques de substitution aux opiacées, à la limitation du détournement, de l'abus et du mésusage.

Elle contribue dans le même esprit à l'amélioration de la prise en charge de la douleur.

Elle se conforme comme l'ensemble des forces d'expertise aux règles déontologiques et notamment au dispositif rénové de déclaration et de gestion des liens d'intérêts mis en place dès 2005. Elle travaille également dans un esprit de transparence puisque ses comptes-rendus sont maintenant publiés sur le site Internet de l'Afssaps.

Enfin, Monsieur le Directeur général remercie les membres de la nouvelle commission. Il remercie particulièrement le Dr Mallaret, Président de la commission depuis 2003, pour tout le travail déjà réalisé et pour l'esprit de dialogue qu'il a su instaurer. Il remercie également le Pr Xavier Thirion, nouveau Vice-président et le Pr Lagier qui a présidé la commission de 1989 à 2003 et co-présidé de 2003 à ce jour.

1b. PRINCIPES DU CLASSEMENT DES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES ET SES CONSEQUENCES

1. A l'origine : trois conventions internationales (ONU)

1.1. Présentation

- La Convention unique de 1961 sur les stupéfiants, amendée par le protocole de 1972, est de compétence nationale
- La Convention de 1971 sur les substances psychotropes, est de compétence nationale
- La Convention de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes (précurseurs chimiques) relève de la compétence communautaire.

1.2. Dispositions

L'OMS est responsable de l'évaluation des substances relevant des Conventions de 1961 et 1971.
L'OICS (Organe international de contrôle des stupéfiants) est chargé d'évaluer les substances relevant de la Convention de 1988.

1.3. Les principes de base

Deux principes découlant de ces Conventions sont à retenir. D'une part, l'OMS se doit d'être en permanente collaboration avec les institutions scientifiques, les services de santé, les organismes de réglementation, les autorités sanitaires, de police, les organismes intergouvernementaux et les organisations non gouvernementales (ONG).

D'autre part, l'OMS s'appuie sur les compétences de son Comité d'experts de la pharmacodépendance.

2. Le classement des substances selon les conventions internationales

2.1. Classement des stupéfiants

La Convention de 1961 sur les stupéfiants classe ces substances en 4 tableaux :

- le Tableau I concerne les abus et les effets nocifs comparables à la morphine, la cocaïne ou le cannabis.
- le Tableau II concerne les risques comparables à la codéine ou au dextropropoxyphène.
- le Tableau III rassemble les préparations des substances classées dans les Tableaux I et II qui sont sans risque d'abus ni d'effets nocifs ainsi que les substances non aisément « récupérables » ou extractibles.
- le Tableau IV fait état des substances du Tableau I ayant un potentiel d'abus fort et des effets nocifs importants, sans valeur thérapeutique notable.

2.2. Classement des psychotropes

L'inscription d'une substance à un Tableau de la Convention de 1971 repose sur l'évaluation du potentiel de dépendance et de l'activité sur le système nerveux central ou de l'existence d'un potentiel d'abus et d'effets nocifs comparables à ceux des substances déjà inscrites ainsi que sur l'évaluation des risques de santé publique ou sociaux encourus.

Comme pour les stupéfiants, les psychotropes sont classés au niveau international en 4 tableaux :

- le tableau I : substances dont le potentiel d'abus présente un risque grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible
- le tableau II : substances dont le potentiel d'abus présente un risque sérieux pour la santé publique et ayant une valeur thérapeutique considérée comme faible à moyenne
- le tableau III : substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais possédant une valeur thérapeutique moyenne à grande
- le tableau IV : substances avec un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais présentant une valeur thérapeutique faible à grande.

3. Transposition en droit français

3.1 Processus à suivre

Le processus national de classement d'une substance donnée se base sur les éléments d'appréciation élaborés par l'OMS ainsi que sur les données fournies par le système national d'évaluation de la pharmacodépendance.
Les CEIP recueillent les données de pharmacodépendance, les évaluent ensemble lors des réunions en Comité Technique et proposent de les traiter ou non en Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes.
La CNSP, au vu des travaux d'expertise présentés, donne son avis au Directeur général de l'Afssaps qui en tiendra compte pour le transmettre au ministre chargé de la santé pour suite à donner.

3.2. Classement français des stupéfiants

Par l'arrêté du 22 février 1990, le classement des stupéfiants au niveau international a été transposé ainsi en droit français.
La liste des substances classées comme stupéfiants au niveau national comprend 4 annexes :
- Les annexes I et II correspondent aux tableaux I et IV de la Convention Internationale sur les stupéfiants de 1961.
- L'annexe III comprend les substances des Tableaux I et II et certaines substances des tableaux III et IV de la Convention Internationale sur les psychotropes de 1971.
- L'annexe IV est constituée de psychoactifs non classés au plan international et de certains précurseurs.

Par l'arrêté du 10 septembre 1992, les substances du tableau IV de la Convention sur les stupéfiants et du tableau I de la Convention sur les psychotropes doivent être soumises aux dispositions de l'article R. 5132-84 du Code de la santé publique.
De ce fait, la production, la mise sur le marché, l'emploi et l'usage de ces substances sont interdites.

3.3. Classement français des psychotropes

La transposition a été effectuée par un arrêté en date du 22 février 1990. Le classement français des psychotropes se fait selon 3 parties :
- La première partie correspond aux tableaux III et IV de la Convention internationale sur les psychotropes.
- La deuxième partie est composée des préparations de substances classées comme stupéfiants en France.
- La troisième partie est un classement à titre français c'est à dire qu'elle regroupe des substances non classées au niveau international.

4. Les mesures de contrôle

Concernant la fabrication et le commerce : les établissements pharmaceutiques fabriquant des produits contenant des substances classées comme stupéfiants ou psychotropes, doivent y être autorisés par l'Afssaps. Ces établissements ont l'obligation de tenir un ordonnancier ainsi qu'un registre spécial des entrées et sorties de ces produits. Ces obligations s'inscrivent dans un souci de traçabilité.

Concernant le commerce extérieur, toute importation ou exportation de ces substances doit faire l'objet d'un permis délivré par l'Afssaps.

S'agissant de la distribution, les grossistes répartiteurs sont également soumis à un régime d'autorisations délivrées par l'Afssaps.

De plus, les fabricants et les distributeurs sont tenus de tenir un état récapitulatif annuel indiquant les quantités reçues, les quantités utilisées, les quantités cédées et le stock en fin d'année.

La liste des substances qui sont placées sous contrôle est établie par l'arrêté du 22 février 1990 modifié.

L'évaluation des besoins et statistiques est soumise à approbation à l'OICS.

1c. DECLARATION DES CONFLITS D'INTERETS

- **Rappel des règles générales de déontologie**

La responsable de la Cellule de veille déontologique de l'Afssaps a rappelé aux membres de la CNSP les règles déontologiques auxquelles doivent se conformer les membres des commissions siégeant à l'Afssaps.

Principales obligations déontologiques des membres des commissions :

- l'engagement à agir indépendamment de toute influence externe et à faire par écrit une déclaration publique d'intérêts indiquant leurs intérêts, les liens directs ou indirects, ou les faits susceptibles de faire naître un risque de conflit d'intérêts avec les entreprises ou établissements produisant ou exploitant des produits de santé et des produits cosmétiques, les sociétés de conseil et les organismes professionnels intervenant dans ces secteurs ;
- le respect du secret professionnel attaché à leur fonction notamment, la confidentialité des délibérations, des informations personnelles (informations relatives à la vie privée et dossiers personnels) et la confidentialité des informations en matière industrielle et commerciale (informations privilégiées).

Les membres des commissions ne peuvent siéger en séance de travail s'ils n'ont pas préalablement déposé **une déclaration publique d'intérêts** ou si leur dernière déclaration d'intérêts date de plus d'un an. En cours de mandat, les déclarations doivent être actualisées à l'initiative des membres au moins une fois par an ou, le cas échéant, lorsque de nouveaux liens sont noués.

Les membres déclarent lors de chaque réunion, les intérêts qui pourraient être considérés comme préjudiciables à leur indépendance par rapport aux points à l'ordre du jour et aux dossiers à évaluer. Il appartient à chaque membre de s'abstenir de siéger (ou aux experts/rapporteurs d'évaluer un dossier) s'il estime en conscience ne pouvoir apporter à l'examen du dossier en cause l'impartialité requise ou s'il craint que son impartialité ne soit mise en doute.

Les experts extérieurs aux commissions, sollicités pour donner leur avis sur un point précis de l'ordre du jour des commissions ne pourront être entendus qu'après avoir préalablement déposé une déclaration d'intérêts.

Les déclarations d'intérêts des membres des commissions font l'objet d'une publication annuelle depuis 1995. La déclaration publique d'intérêts est communicable : elle présente le caractère de document administratif accessible à quiconque en fait la demande au directeur général.

Dans ce cadre formalisé, l'intérêt financier substantiel est un des facteurs les plus évidents d'évaluation du risque de conflit d'intérêts. Cependant, il est important de souligner que les intérêts déclarés doivent également être examinés qualitativement dans le contexte concret de l'évaluation, par rapport à la nature des dossiers à évaluer, et du type de lien et, enfin, au regard d'une appréciation de la procédure dans son ensemble.

Le **tableau de classification des risques de conflits d'intérêts**, mis à la disposition des membres, présente les niveaux de risques de conflits d'intérêts, les critères retenus pour élaborer cette classification et les principes de l'évaluation des conflits d'intérêts.

Deux niveaux de risques de conflits d'intérêts (élevés et faibles) sont désormais clairement identifiés (depuis 2005) :

- intérêts déclarés considérés a priori comme importants = risque de conflits d'intérêts élevés
- intérêts déclarés considérés a priori comme mineurs = risque de conflits d'intérêts faibles

La gestion des conflits d'intérêts, pour ces deux situations, peut se présenter comme la suivante :
- Risques de conflits d'intérêts élevés :
  . l'existence d'intérêts importants sont portés à la connaissance des membres en séance ;
  . le membre en situation de conflit d'intérêts élevé doit quitter la séance pendant toute la procédure d'évaluation (instruction, débats, délibération/vote) du dossier avec lequel il est lié ;
  . un expert doit refuser toute mission d'évaluation pour un dossier avec lequel il est en situation de conflits d'intérêts élevés ;
  . il ne peut être fait appel à un expert/rapporteur pour traiter un dossier (ou lui demander son avis sur un point à l'ordre du jour) ou exercer une fonction de rapporteur pour un dossier avec lequel il a un conflit d'intérêts élevé : un autre expert/rapporteur doit être recherché ;
  . les intérêts importants sont mentionnés dans le compte-rendu de séance.

- Risques de conflits d'intérêts faibles :
  . l'existence d'intérêts mineurs sont sans conséquence sur la participation de l'expert concerné;
  . l'existence d'intérêts mineurs sont portés à la connaissance des membres en séance est mentionnée dans le compte-rendu de séance.

Les critères retenus pour élaborer cette classification sont :

- la prise en compte du caractère actuel ou passé des intérêts ;
- le degré d'implication de l'expert au sein de l'entreprise concernée par la procédure (intérêts financiers dans une entreprise ; salariat ou participation à un organe décisionnel ; prestations régulières sous d'autres formes ; responsable d'une institution dépendant financièrement d'un laboratoire pharmaceutique) ;
- le degré d'implication de l'expert par rapport au produit ou au dossier spécifique, notamment si le niveau d'implication précédant n'est pas déterminant à lui seul (ex. investigateur principal/intervention publique sur un produit par exemple).

L'intensité des conflits d'intérêts est appréciée au regard des critères précédemment retenus et fait l'objet d'une analyse contextuelle concrète et objective par rapport au(x) dossier(s) à évaluer :

- les intérêts déclarés doivent être examinés au cas par cas dans le contexte concret de l'évaluation (ex. il existe un seul ou plus de 3 produits concurrents) ainsi qu'au regard de la nature des dossiers à évaluer (ex. matières sensibles ou non, hautement controversées ou non) et du type de lien (ex. lien qui est ou n'est pas en relation avec un produit spécifique).
- Il est nécessaire d'être attentif aux situations intermédiaires qu'il convient d'apprécier en tenant compte d'éléments quantitatifs (la multiplication des interventions ponctuelles pourra conduire à considérer qu'il existe en réalité une relation habituelle entre la personne et le laboratoire concerné, par exemple) et qualitatifs (appréciation du niveau d'implication et de parti pris de la personne lors d'une manifestation publique avant évaluation, par exemple).
- plusieurs définitions du « produit concurrent » devront être prises en compte et appréciées concrètement pour retenir la définition applicable la plus pertinente en fonction du contexte de l'évaluation :
  - produit (sur le marché, en cours d'évaluation ou en développement) de la même classe thérapeutique avec des indications similaires,
  - produit (sur le marché, en cours d'évaluation ou en développement) de la même classe thérapeutique avec des indications différentes des indications du produit à évaluer,
  - produit (sur le marché, en cours d'évaluation ou en développement) d'une autre classe thérapeutique avec indications similaires aux indications du produit à évaluer.

Une documentation présentant l'ensemble des nouvelles règles pour la prévention des conflits d'intérêts, incluant par ailleurs le formulaire de déclaration publique d'intérêts, est diffusée auprès des membres. Une information leur est également donnée quant à la possibilité d'effectuer une télé-déclaration (mode d'emploi et liens sur le site Internet de l'Afssaps).

- **Déclaration des conflits d'intérêts pour la réunion du 22 octobre 2009**

Les conflits d'intérêts éventuels ont été évalués préalablement à la séance. Le cas échéant, les situations de conflits d'intérêts importants sont mentionnées du point concerné.

2. POINT SUR L'ABUS ET L'USAGE DÉTOURNÉ DE LA GBL (Gammabutyrolactone)

La GBL (gammabutyrolactone) et le 1-4 butanediol (BDO) sont deux produits chimiques, précurseurs du GHB (gammahydroxybutyrate de sodium), substance inscrite sur la liste des stupéfiants.
Depuis la mise sous contrôle du GHB (classement comme stupéfiant), une augmentation du nombre des intoxications avec la GBL, plus marquée depuis 2008, a été constatée en France et dans de nombreux pays.
La GBL est un solvant très utilisé dans l'industrie pour la synthèse de nombreux produits. Il entre également dans la composition de produits manufacturés disponibles auprès du grand public. Actuellement, la GBL ne fait l'objet d'aucune mesure de contrôle. Elle figure uniquement sur la liste de surveillance volontaire des précurseurs chimiques.
A la suite d'un premier signalement d'abus, l'examen du potentiel d'abus et d'usage détourné de la GBL avait conduit la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes à proposer en 2005 l'interdiction de sa vente au public en tant que matière première.
Devant l'évolution récente des cas d'intoxication, l'avis de la Commission est sollicité sur les mesures à prendre pour limiter l'abus et l'usage détourné de la GBL au regard des données présentées par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP) de Bordeaux et le département de toxicologie de l'Afssaps.
Les autorités publiques[1] ont publié, le 24 septembre 2009, un communiqué de presse mettant en garde les usagers sur la consommation de GBL.

I. Présentation de données

1. Pharmacologie

Après absorption, la GBL et le BDO sont métabolisés en GHB qui agit sur différents systèmes neurobiologiques : gabaergique (agoniste des récepteurs GABA[2]$_{B}$), adrénergique, dopaminergique et sérotoninergique, récepteurs NMDA[3].
Comme le GHB, la GBL et le BDO possèdent donc des effets hypnotique, amnésiant, dépresseur respiratoire et convulsivant.

2. Pharmacocinétique

La GBL est rapidement et complètement absorbée par voie orale. Sa demi-vie est très courte (1 à 2 minutes). Les concentrations plasmatiques du GHB sont supérieures à celles obtenues avec le GHB et atteintes plus précocement.

3. Toxicité

3.1 Données non cliniques

La DL 50 (Dose Létale) de la GBL est d'environ 1 600 mg/kg chez le Rat. La GBL n'est pas considérée comme mutagène, ni cancérigène. Des effets ont été observés concernant les fonctions de la reproduction chez le Rat : la GBL réduit le développement gonadique à des doses induisant une sédation. Chez la femelle, on observe un blocage de l'ovulation à des doses inférieures, et un effet sur le développement embryo-fœtal (baisse significative du poids fœtal) après exposition de femelles gestantes. Ces données nécessitent cependant d'être confirmées.

3.2 Données cliniques

L'intoxication aiguë au GBL se traduit par des nausées, des vomissements (pouvant être à l'origine de pneumopathies d'inhalation), un nystagmus, une agressivité, des mouvements cloniques, des convulsions, une dépression respiratoire, une perte de connaissance voire un coma. L'évolution, en cas de coma, est le plus souvent favorable mais peut être mortelle. Ces effets sont aggravés par la prise simultanée d'alcool, de stimulants ou d'autres substances psychoactives.

4. Potentiel de dépendance

Chez le Babouin, les effets comportementaux de la GBL et du BDO sont semblables à ceux du GHB. Chez le Rat entrainé avec la GBL (étude de discrimination), celui-ci ne différencie pas les effets de la GBL et ceux du BDO : c'est la généralisation.
Comme avec le GHB, des cas de consommation quotidienne, des signes de sevrage, d'irritabilité, d'agressivité et de troubles de la mémoire sont décrits chez l'Homme, suggérant une dépendance.

---

[1] Afssaps, DGS (Direction générale de la santé), MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogues et la toxicomanie), OFDT (Observatoire français des drogues et toxicomanies) et InVS (Institut de veille sanitaire)
[2] GABA = acide gamma-aminobutyrique
[3] NMDA = N-methyl-D-aspartate

5. Epidémiologie de l'utilisation et de l'abus

Comme avec le GHB, les effets recherchés lors de la consommation de GBL sont une euphorie, une empathie, une désinhibition et une augmentation de la libido. La marge entre la dose qui va entraîner les effets recherchés et celle qui va conduire à un surdosage est très étroite. La métabolisation très rapide de la GBL en GHB rend très difficile la mise en évidence spécifique de la GBL. Seule l'identification des produits consommés permet d'affirmer qu'il s'agit de GBL ou non. Les rapports ou études publiés mentionnent le plus souvent le GHB/GBL sans distinction.

5.1 Données de l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT)

L'usage de GBL a progressivement remplacé l'usage de GHB. Il semble que depuis 2007, la GBL circule beaucoup dans certains milieux festifs parisiens.
La diffusion de la GBL reste très faible dans la population générale. En 2008, 0,44% des jeunes de 17-18 ans rapportaient une expérimentation de GBL. Bien qu'en augmentation depuis 2005 (0,27%), cette prévalence reste faible.
L'usage de GHB/GBL apparaît relativement fréquent dans certains milieux festifs à Paris et dans plusieurs grandes villes de Province mais semble s'étendre à de jeunes usagers inexpérimentés fréquentant des boites de nuit.
Le GHB/GBL est consommé dans un but festif ou sexuel, à la recherche d'effets comparables à ceux de l'ecstasy. Le GBL/GHB est parfois appelé « ecstasy liquide ».
La GBL est achetée sans difficulté, le plus souvent sur Internet. Bien que l'étiquetage mentionne l'usage allégué, certains distributeurs de GBL donnent des informations sur des sites Internet, sur les doses « recommandées » pour un usage par voie orale. Les consommateurs se procurent également la GBL dans le commerce traditionnel.

5.2 Données de la littérature

Le rapport de l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT) fait également état d'une faible prévalence de consommation dans la population générale. Elle peut cependant atteindre 20% dans certains sous-groupes. Ces estimations généralement réalisées à partir d'enquêtes en milieux festifs ne reflètent pas la prévalence de consommation de GBL dans un cadre privé. Une étude anglaise rapporte que la consommation de GBL est plus fréquente à domicile (67%) que dans les lieux de nuit (26%). Les complications seraient plus fréquentes lors d'une consommation dans l'espace festif.
Par ailleurs, une étude menée à Londres en 2006 a mis en évidence la confusion entre GHB et GBL. Parmi 158 cas d'intoxication pris en charge dans un hôpital londonien, l'intoxication était attribuée par le consommateur à du GHB dans 95% des cas et à de la GBL dans 5% des cas. Parallèlement, les analyses de saisies de produits à l'entrée de boites, clubs, etc. londoniens montraient sur 418 échantillons qu'il s'agissait de GHB dans 38% des cas et de GBL dans 62% des cas. Même si les 2 sources sont indépendantes, il est probable que de nombreuses intoxications étaient dues, non à du GHB mais à de la GBL.

6. Nature et importance des problèmes de santé publique

6.1 Cas notifiés en France au réseau des CEIP

- *OPPIDUM (Observatoire des produits Psychotropes Illicites Détournés de leur Utilisation médicamenteuse)*

Depuis le début de l'enquête OPPIDUM en 1999, la GBL est citée pour la première fois en 2008. Trois sujets (sur 5 539 patients inclus) rapportent une consommation de GBL. Il s'agit de 3 hommes âgés pour deux d'entre eux de 23 et pour le troisième de 30 ans : 2 d'entre eux ont un usage abusif, hebdomadaire depuis 3 à 4 ans, associé à une polyconsommation de substances psychoactives ; le 3ème sujet présente une dépendance au GBL avec une consommation pluriquotidienne associée à l'alcool.
Ils se procurent la GBL sur Internet ou auprès de revendeurs.

- *NotS (Notifications Spontanées)*

Depuis 2006, le réseau des CEIP a collecté 41 cas d'usage détourné abusif de GBL : 3 en 2006, 5 en 2007, 13 en 2008 et 20 en 2009 (jusqu'au 15 octobre). Ils concernent 32 hommes et 9 femmes, âgés en moyenne de 26 ans.
Parmi ces cas, 8 concernent une dépendance, 2 sont des cas de soumission chimique, 3 concernent des cas groupés à Paris en novembre 2008 et 6 concernent des cas groupés d'intoxications survenus

dans l'Hérault en février 2009. Il est à noter que tous les cas médiatisés en février et en avril 2009 n'ont pas fait l'objet d'une notification au CEIP de Montpellier.
La consommation de GBL a entraîné des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma et ayant conduit à une prise en charge par un service des urgences dans 22 cas. Dans un cas, l'évolution a été fatale probablement en raison d'une pneumopathie d'inhalation (pas d'autopsie) chez un homme ayant consommé la GBL en association avec des « poppers » (dérivés nitrés volatiles) et de l'alcool.
Les usagers ont acheté le produit contenant la GBL sur Internet dans 7 cas. L'information n'est pas mentionnée dans les autres cas.

Aucun cas d'utilisation de BDO n'a été rapporté au réseau de CEIP

6.2 Données de l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT)

Depuis 2006, les comas consécutifs à la consommation de GBL (appelé « G-Hole » en milieu festif) ont conduit à des hospitalisations à Paris qui se sont amplifiées en 2007.
De plus en plus banalisées, ces intoxications seraient « prises en charge » sur place dans certaines boites de nuit dans des espaces isolés.
Depuis la fin 2008, il semblerait que la fréquence des comas se soit ralentie à Paris, vraisemblablement en raison d'une meilleure maitrise de l'usage par les consommateurs plus que d'une moindre utilisation.

6.3 Données de la littérature

Aux Etats-Unis, les données du système DAWN (Drug Abuse Warning Network) montrent une diminution des intoxications au GHB et aux produits apparentés entre 1999 et 2003.

En Allemagne, quelques cas d'intoxications sont rapportés depuis 2006 dans la région de Hambourg et des cas d'intoxication grave régulièrement signalés dans la région de Göttingen avec :

- GHB : 16 cas en 2006, 28 en 2007 et 7 au 1er trimestre 2008
- GBL : 5 en 2006, 10 en 2007
- BDO : 1 en 2006 et 1 en 2007

Deux cas de décès et un cas d'intoxication avec la GBL dont l'évolution a été favorable ont également été publiés.

En Suisse, une étude a montré une augmentation importante des cas d'intoxication au GHB rapportés aux centres antipoison en 1999. Le nombre d'intoxications avec la GBL a augmenté en 2001, année d'interdiction du GHB, tandis que ceux impliquant le GHB ont diminué.

En Australie et en Nouvelle-Zélande, 10 décès attribués au GHB ou à ses analogues, associés à l'alcool dans 2 cas, ont été identifiés entre janvier 2000 et août 2003.

Un cas de surdosage avec le BDO est survenu en Espagne chez un anglais en vacances à Ibiza.

Ont également été publiés un cas de coma prolongé (14h) en Australie, un cas de décès en Nouvelle-Zélande et 2 cas de surdosage aux Etats-Unis liés à la consommation de BDO.

En 2007, des jouets chinois contenant du BDO (Bindeez® et Aqua Dots®) ont été retirés du marché mondial suite à l'intoxication accidentelle de 2 enfants âgés de 2 et 10 ans.

7. Contrôle national et international

- *GHB*

Au niveau international, le GHB figure au tableau IV de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les psychotropes.
En France, le GHB, à l'exception de ses préparations injectables, est inscrit sur la liste des stupéfiants (arrêté du 28 avril 1999, JO du 5 mai 1999).

- *Précurseurs du GHB : GBL et BDO*

La GBL et le BDO figurent sur la liste de surveillance volontaire de l'Union Européenne des précurseurs chimiques. Il s'agit d'une liste informelle établie par la Commission européenne. Les industriels et les distributeurs sont incités à prendre des mesures de vigilance pour la gestion des produits de cette liste et à déclarer tout soupçon d'utilisation détournée par leurs clients. Depuis 2006, la Mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques (MNCPC) reçoit une dizaine de soupçons de commandes à des fins d'usage détourné. Ces déclarations sont ensuite transmises à l'office

central de répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS) et à la Direction nationale du renseignement et des enquêtes douanières.

- En Suisse

La réglementation européenne relative à la classification, à l'étiquetage et l'emballage des produits dangereux s'applique. Bien que la GBL et le BDO ne soient pas soumis à cette réglementation, leur étiquetage est placé sous la responsabilité des fabricants.
La GBL est généralement munie d'une étiquette portant le symbole de danger Xn (« Nocif ») et les phrases de risque R22 « Nocif en cas d'ingestion » et R36 « Irritant pour les yeux », ainsi que la phrase de sécurité S26 « En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste ».
Le BDO est généralement muni du symbole de danger Xn (« Nocif ») et de la phrase de risque R22 « Nocif en cas d'ingestion » sur l'étiquette.

- En Italie

La GBL est contrôlée en vertu de la loi « *Law on drugs and addiction* » de 1999. Le Ministère de la santé délivre des autorisations pour la production et des permis pour les exportations et importations de cette substance.

- En Norvège

En Norvège, la GBL est couverte par la « *Derivatives Rule* » et soumise à l'« *Ordinance on Narcotics* ». L'Agence des médicaments délivre des autorisations sur réception d'une demande comprenant des informations relatives à l'utilisation de la substance, aux conditions de stockage, aux procédures d'assurance-qualité et aux procédures de détention et de distribution.

- En Suède

La loi relative à l'interdiction de certains produits dangereux pour la santé (« Act on the Prohibition of Certain Goods Dangerous to Health ») du 1er septembre 2005 a placé la GBL et la BDO sous contrôle : l'Agence des produits de santé délivre une autorisation pour l'utilisation industrielle de ces substances sauf si un dénaturant est ajouté au produit destiné à être utilisé industriellement. Dans ce cas, l'industriel est exonéré d'autorisation d'utilisation.

- En Grande-Bretagne

En mai 2009, le Home Office a lancé une consultation publique concernant les mesures envisagées pour contrôler la GBL. Cette consultation a pris fin en août 2009. Les résultats ne sont pas encore rendus publics.

Addendum : Depuis le 23 décembre 2009, la GBL est figure dans la classe C des drogues (« *Misuse Drugs Act 1971* »)

- Aux Etats-Unis

La GBL est inscrite sur la liste I des produits chimiques contrôlés en vertu de la loi sur le détournement et le trafic des produits chimiques. Les producteurs et les distributeurs doivent être enregistrés et les importations et exportations sont soumises à autorisation.
De plus, les analogues de GHB sont traités comme des substances contrôlées en vertu de la loi sur les stupéfiants et psychotropes (« Controlled Substance Act ») lorsqu'ils sont destinés à la consommation humaine. Ainsi, les autorités peuvent poursuivre les délits impliquant des analogues de GHB dans les mêmes conditions que les infractions impliquant le GHB.

- En Australie

La GBL est contrôlée en vertu de la loi sur le mésusage et le trafic de drogues (*« Drug Misuse and Trafficking Act »*). Il n'est pas une infraction pour :

(a) une personne de fabriquer, produire, posséder ou fournir la GBL si elle est contenue dans un produit dont elle ne peut être facilement extraite ou facilement synthétisée, ou
(b) une personne de fabriquer, produire, posséder ou fournir la GBL, si elle est contenue dans un produit qui n'est pas destiné à la consommation humaine et si la personne qui fabrique, produit, possède ou fournit la GBL, le fait dans le cadre d'une activité qui n'est pas illégale.

8. Utilisation thérapeutique et industrielle

Il n'existe aucune utilisation thérapeutique de la GBL et du BDO.

La GBL et le BDO sont très largement utilisés dans l'industrie pour leur propriété de solvant :

- La GBL intervient dans le nettoyage de circuit électronique, dans la fabrication d'herbicides, de produits pharmaceutiques. Elle entre également dans la composition de produits manufacturés disponibles auprès du public.
- Le BDO est un intermédiaire de synthèse de plastiques, de fibres textiles, polyuréthane, etc.

La capacité de production de GBL s'élève à plusieurs dizaines de milliers de tonnes en Europe, celle de BDO à plusieurs centaines de milliers de tonnes par an en Europe et pourrait excéder 1 million de tonnes dans le monde.

D'après les données douanières, la GBL importée en France provient très majoritairement du marché communautaire (Allemagne, Belgique, Pays-Bas). Les exportations sont comparativement très faibles. Le commerce avec les pays tiers est négligeable et se limite à l'importation de quelques dizaines de litres depuis la Chine et les Etats-Unis.

9. Fabrication illicite, commerce illicite

La GBL fait l'objet de nombreuses discussions sur des forums Internet. En Europe, quelques laboratoires clandestins de fabrication de GHB ont été démantelés en Belgique, Estonie, Allemagne et Norvège.
Le dispositif SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances) de l'OFDT a collecté 3 échantillons de GBL vendus comme étant du GHB.
Entre janvier 2003 et juillet 2008, les douanes ont identifié 2 produits contenant de la GBL sur 14 saisies de produits présentés comme étant du GHB.
L'office central de répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS) signale l'implication de la GBL dans 7 affaires en 2007, 7 en 2008 et 4 en 2009 représentant respectivement des volumes de 1,5 litre, 3,5 litres et 10,5 litres. Suite à la médiatisation de cas d'intoxication au début de l'année 2009, aucun signalement d'utilisation de produits contenant de la GBL dans les boites de nuit montpelliéraines n'a été rapporté à ce jour.
Il est à noter, que le BDO et la GBL n'étant pas réglementés, leurs saisies sont effectuées à l'occasion d'affaires dont l'objet est autre.

10. Conclusion

La GBL est un solvant très utilisé dans l'industrie et dans des produits manufacturés distribués auprès du grand public. Précurseur du GHB, elle est métabolisée en GHB par l'organisme après ingestion. Depuis quelques années, les outils de surveillance épidémiologique ont mis en évidence une émergence de l'usage détourné de la GBL dans certains milieux parisiens, dans un but festif et sexuel. Cet usage semble maintenant s'étendre à d'autres milieux festifs et à d'autres grandes villes, comme l'attestent les cas d'intoxication groupés survenus dans l'Hérault au début de l'année 2009. Ce phénomène est également observé dans d'autres pays européens ainsi qu'aux Etats-Unis et en Australie où la GBL a aussi progressivement remplacé le GHB.
Les effets recherchés sont les mêmes que ceux du GHB, et dans certains cas, ceux de l'alcool. La consommation de GBL est à l'origine de problèmes médicaux graves. En effet, la marge étroite entre la dose entraînant un effet « plaisant » et le surdosage expose à un risque élevé d'intoxication qui peut conduire à une dépression respiratoire et au coma. Le nombre de cas d'abus, d'intoxication et de dépendance notifiés en France au réseau des CEIP a augmenté depuis 1 an, passant de 5 en 2007 à 13 en 2008 et 21 en 2009 (au 15 octobre). L'évolution étant le plus souvent favorable, il est probable qu'il y ait une sous-notification importante des cas d'intoxication.
Le coût très faible de la GBL, sa facilité d'accès et l'absence de contrôle la rendent très attractive, notamment pour les populations jeunes. Les usagers se procurent la GBL le plus souvent sur Internet mais aussi dans des magasins de la grande distribution.
Aucun cas d'intoxication n'a été rapporté en France avec le BDO, un second précurseur du GHB.

II. Commentaires de la Commission

Plusieurs membres, médecins spécialisés dans la prise en charge des addictions, font état du développement de la consommation de GBL. La consommation est souvent motivée par la recherche d'effets sexuels. Un des médecins exerçant en milieu hospitalier a récemment ouvert une consultation spécifique pour les consommateurs de GBL.

Il est également rapporté une plus grande diffusion ou une meilleure connaissance des produits à base de GBL. Acheté sur Internet il y a quelques années, la GBL est obtenue aujourd'hui également dans des magasins « grand public ». Ceci soulève le problème de la facilité d'accès à la GBL.

Il est signalé des initiatives locales ou associatives d'actions de prévention des risques liés à la consommation de GBL.

Le représentant des producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes, qui est adhérent de l'Union des Industries Chimiques, indique que l'étiquetage des solutions nettoyantes mentionne parfois la présence de GBL. Or, la GBL n'étant pas classée comme substance dangereuse, cette mention n'est pas obligatoire. Généralement, les sociétés cherchent à se préserver

de la concurrence. Elles ne marquent donc pas la composition précise de leur produit si elles n'y sont pas contraintes par la réglementation. Cette mention pourrait dès lors apparaître comme une promotion déguisée pour un usage détourné de la GBL.

Plusieurs propositions visant à répondre au problème de santé publique engendré par la consommation de GBL ont été discutées :

- **Inscription sur la liste des stupéfiants** :
  Cette mesure conduirait à une interdiction de l'utilisation de la GBL sauf autorisation expresse délivrée par les autorités compétentes (Afssaps) et à la nécessité d'une traçabilité des flux très stricte pour les utilisateurs autorisés. Compte-tenu de l'utilisation très large de la GBL dans des procédés industriels et des produits manufacturés, cette mesure apparaît très difficile à appliquer.

- **Inscription sur la liste des précurseurs chimiques de stupéfiants ou de psychotropes soumis à contrôle** :
  Les opérateurs qui souhaitent détenir ou mettre sur le marché la GBL, seraient alors soumis à diverses obligations administratives telles que l'obtention d'un agrément, la déclaration des opérations effectuées ou la notification des événements inhabituels auprès des autorités compétentes. L'inscription d'une substance sur la liste des précurseurs chimiques relève d'une procédure de classement communautaire, appelant l'adhésion de tous les Etats Membres. De plus, compte-tenu de l'utilisation très large de la GBL, cette mesure apparaît très difficile à mettre en œuvre.
  La représentante de la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie estime qu'il serait intéressant d'envisager des mesures plus contraignantes pour les industriels, qu'ils soient producteurs ou distributeurs, en particulier l'obligation de ne pas honorer la vente quand un opérateur a un soupçon sur la finalité de l'utilisation du produit.

- **Classement comme substance dangereuse** :
  Il repose sur une procédure européenne dans le cadre des règlements (CE) n° 1907/2006 « REACh » et n° 1272/2008 « CLP » (Classification, étiquetage et emballage des substances et mélanges) et s'appuie sur des données toxicologiques en particulier des essais sur les animaux. Le classement comme substance dangereuse est assorti de mesure d'étiquetage visant à prévenir les utilisateurs des dangers de la substance. La procédure de classification harmonisée au niveau européen est obligatoire pour les substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques de catégorie 1 ou 2 ainsi que pour les sensibilisants respiratoires et peut être considérée pour tout autre classe de danger au cas par cas, si la nécessité d'une telle action au niveau communautaire est démontrée.
  Le règlement REACh prévoit un enregistrement des substances chimiques produites en quantité égale ou supérieure à une tonne par an, pour lesquelles les producteurs ou importateurs devront fournir un certain nombre d'informations sur la fabrication, les usages identifiés et les propriétés toxicologiques. Etant donnés les usages et les capacités de production communiqués par les producteurs, la GBL devrait être concernée par la première vague d'enregistrement pour laquelle les industriels devront fournir les données avant le 1er décembre 2010.

- **Ajout d'un amérisant dans les produits remis au public** :
  Cette mesure est efficace pour éviter les intoxications accidentelles, le produit étant alors immédiatement craché, mais sa portée est plus limitée en cas d'ingestion volontaire et se poserait alors le problème de la toxicité de cet amérisant s'il est ingéré en plus grande quantité. Cette mesure pourrait cependant constituer un frein à l'usage détourné.

- **Interdiction de la vente au public de la GBL en tant que matière première et d'une partie des produits contenant de la GBL** :
  Les produits consommés dans le cadre d'un usage détourné et abusif sont des produits manufacturés à très forte teneur en GBL. En conséquence, il conviendrait d'interdire la vente au public de la matière première mais aussi des produits les plus concentrés. La détermination de la concentration ou de la quantité au-delà de laquelle la vente au public devrait être interdite, doit tenir compte des données sanitaires, de la limite de détection par des analyses toxicologiques du produit et des produits disponibles pour la vente au détail pour laquelle aucune donnée précise n'est disponible pour le moment. Les représentants des producteurs et des distributeurs devront être saisis sur ce point.
  Par ailleurs, l'Afssaps a saisi le réseau de toxicovigilance afin de recenser les cas d'intoxications volontaires ou accidentelles impliquant des produits contenant de la GBL notifiés aux centres antipoison. L'instruction de cette demande est en cours.

  Le représentant des producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes juge cette voie intéressante mais craint que cela n'induise la consommation de produits plus nocifs qui seraient présents dans des produits alors moins concentrés en GBL. Il propose dans un premier

temps d'étendre la charte du CEFIC (organisme européen représentatif des industries chimiques) afin que, de manière informelle, les opérateurs ne mettent pas à disposition du public des produits contenant plus de 85% de GBL (concentration définie arbitrairement).

L'interdiction de la vente au public de la GBL en tant que matière première et de certains produits en contenant pourrait être mise en œuvre au niveau national.

Parallèlement, une procédure de restriction pourrait être proposée dans le cadre du règlement REACh. La restriction qui concerne la fabrication et/ou l'utilisation et/ou la mise sur le marché pourrait aboutir à une mesure d'interdiction de vente au public au niveau communautaire, ce qui verrait ainsi son efficacité augmentée. Cette procédure s'appuie sur une évaluation démontrant que le risque n'est pas valablement maîtrisé par l'application de dispositions techniques ou règlementaires existantes au niveau communautaire, une analyse socio-économique de la mesure de restriction proposée et un examen des solutions de remplacement (si elles existent), faisant état des risques qu'elles comportent ainsi que de leur faisabilité technique et économique.

Avis de la Commission

Métabolisée en gammahydroxybutyrate (GHB) par l'organisme, l'ingestion de gammabutyrolactone (GBL), même en très faible quantité, peut conduire à une intoxication grave se traduisant notamment par une dépression respiratoire, des convulsions et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma et au décès. Ces effets sont aggravés par la consommation associée d'alcool ou de produits psychoactifs.
L'usage détourné de la GBL est resté limité jusqu'à récemment à une certaine population parisienne qui l'a expérimenté durablement. Cet usage détourné semble désormais s'étendre à d'autres populations, plus jeunes et dans d'autres villes, comme l'attestent les cas d'intoxication survenus récemment dans l'Hérault.
De plus, les données disponibles montrent une augmentation des notifications de cas d'abus depuis 2008. Les produits consommés sont le plus souvent des solutions de nettoyage contenant une très forte concentration de GBL (99,9%). Compte-tenu des risques d'abus et de surdosage liés à la consommation de GBL et du mode d'obtention des produits consommés, afin de limiter le risque d'usage détourné des produits contenant de la GBL, la Commission a émis un avis favorable :

- **à l'unanimité des membres présents, à l'interdiction de la vente au public de la gammabutyrolactone en tant que matière première ;**
- **à l'unanimité des membres présents moins 1 voix contre, à l'interdiction de la vente au public de produits manufacturés pour lesquels la concentration ou la quantité de GBL est supérieure à un seuil qui devra être déterminé en fonction des données toxicologiques et des produits commercialisés.**
  Les services de l'Afssaps tiendront la Commission informée du seuil retenu.

3. RÉSULTATS 2008 DE L'ENQUÊTE OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

L'enquête OSIAP est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine. Elle permet aussi de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente. Gérée par le Centre d'évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Toulouse, elle est alimentée par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, animés localement par les CEIP. Chaque année, les enquêtes ont lieu pendant les mois de mai et de novembre.

Onze réseaux de pharmacies d'officine (Bordeaux, Caen, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris et Toulouse) ont participé à cette édition 2008.

En 2008, 2125 et 2136 pharmacies ont été contactées respectivement en mai et novembre, représentant, comme pour les années précédentes, un peu moins de 10% de la totalité des pharmacies françaises.

Les taux de participation des pharmacies a été de 38% en mai et 30,6% en novembre.

Au total, 270 ordonnances suspectes mentionnant 417 médicaments ont été recueillies en 2008 contre 292 en 2007 recensant 460 médicaments.

<u>**Résultats 2008**</u>

- **Caractéristiques des patients :**

Les patients concernés sont des femmes dans la moitié des cas (49,6%). L'âge moyen de l'ensemble des patients est de 48 ans (femmes : 49 ans, hommes : 46,8 ans).

Dans 71,9% des cas, le patient est connu de l'équipe officinale qui a recueilli l'ordonnance.

- **Médicaments identifiés :**

Les principaux médicaments figurant sur ces ordonnances sont les médicaments du système nerveux central (57,6%), des voies digestives et du métabolisme (8,9%) puis du système cardio-vasculaire (7,4%).

Dans la classe « système nerveux central », les médicaments les plus souvent observés sont les hypnotiques et sédatifs (26,7%). Les anxiolytiques (25,4%) et les analgésiques opioïdes (16,7%) se classent respectivement en seconde et troisième position.

Par ailleurs, la part des signalements des antidépresseurs a légèrement augmenté (7,9%) comme celle des anti-épileptiques (4,3%). Les parts respectives des autres analgésiques et antipyrétiques, des antipsychotiques et des psychostimulants ont en revanche diminué.

Les 10 premières substances actives citées sont dans l'ordre décroissant de leur fréquence de notification :

- le zolpidem
- la buprénorphine
- le bromazépam
- la morphine
- le clorazépate dipotassique
- l'alprazolam
- le flunitrazépam
- la zopiclone
- le clonazépam
- le tramadol, associé ou non au paracétamol

La forte diminution du nombre de signalements concernant le zolpidem en 2006 et en 2007 (respectivement 9,4% et 9,2%) ne se retrouve pas en 2008 (14,1%). Le flunitrazépam, dont les signalements étaient en baisse également depuis 2003 (10,4% en 2003 versus 2,4% en 2007) voit la tendance s'inverser pour 2008 (3,3%). Même constatation dans une moindre mesure pour le clonazépam qui était passé plus récemment de 3,3% en 2006 à 1% en 2007, puisqu'il réaugmente à 3% en 2008.

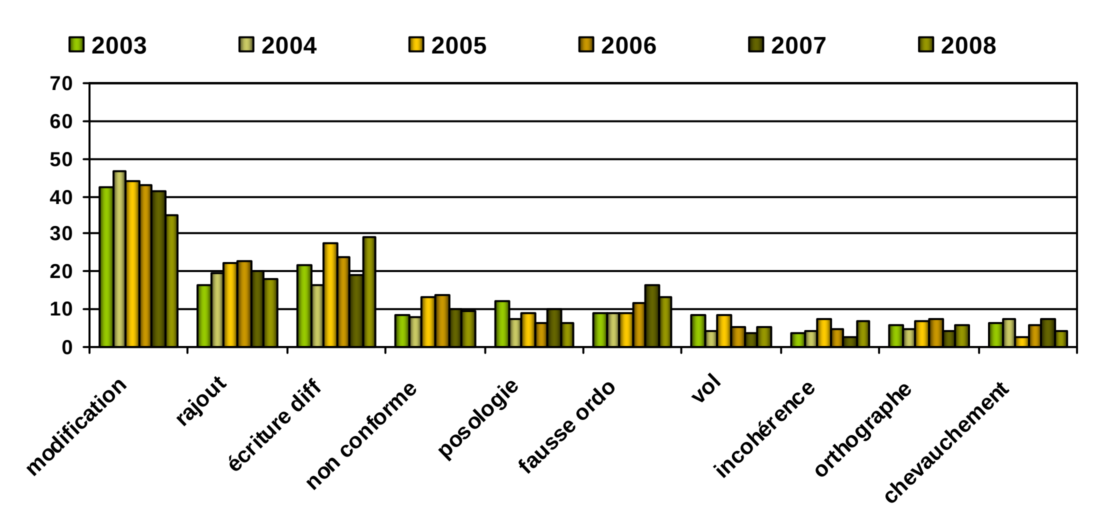
On note une diminution importante du nombre de signalements concernant la zopiclone en 2008 (3,3%). Cette molécule qui était classée en troisième position en 2007 passe en 8ème position. De même, alors que le nombre de signalements concernant l'alprazolam était en augmentation depuis 2002 (5,5% des citations en 2007 contre 2% en 2002), il diminue en 2008 (3,3%).

- **Caractéristiques des ordonnances suspectes :**

Les ordonnances suspectes sont des ordonnances simples (50%) mais aussi des ordonnances sécurisées (23%), hospitalières (8,5%) ou bizones (19,2%).

La répartition des ordonnances suspectes en fonction des critères de suspicion (modification de posologie ou de durée de prescription, rajout de médicament, écriture différente, prescription non conforme, posologie inadéquate, chevauchement, ordonnance falsifiée ou photocopiée, incohérence, vol et faute d'orthographe) est présentée dans l'histogramme ci-dessous.

Répartition des ordonnances suspectes en fonction des critères de suspicion en % d'OSIAP



En termes de critères de suspicion, et comme pour les années précédentes, la modification de posologie ou de durée de prescription apparaît au premier plan. L'écriture différente et le rajout de médicament restent également des falsifications courantes.
La proportion de fausses ordonnances identifiées par les pharmaciens dans ce recueil est en lègère diminution par rapport à l'année précédente. L'utilisation plus fréquente de l'informatique pour rédiger les ordonnances peut une fois encore expliquer ce phénomène. Le vol d'ordonnances est quant à lui en légère augmentation par rapport aux années précédentes.

- **Profil des ordonnances**

Ordonnances falsifiées

Les ordonnances falsifiées représentent 36 ordonnances (76 médicaments) soit 13,3% des ordonnances recueillies, en diminution par rapport à 2007 (16,8%). Parmi celles-ci, 16,7% sont des ordonnances sécurisées.
Les patients qui ont présenté ces ordonnances sont plus fréquemment des hommes (58,3%). L'âge moyen est de 39,3 ans.
Les substances les plus mentionnées (nombre de citations ≥ 2) sont dans l'ordre décroissant : le zolpidem (n=10) et le bromazépam (n=5) légèrement devant l'alprazolam, l'hydroxyzine et la mépronizine (n=3). Suivent ensuite notamment le flunitrazépam et le méthylphénidate (n=2). La buprénorphine, la zopiclone et la méthadone ne sont plus cités contrairement à l'année précédente.

Ordonnances volées

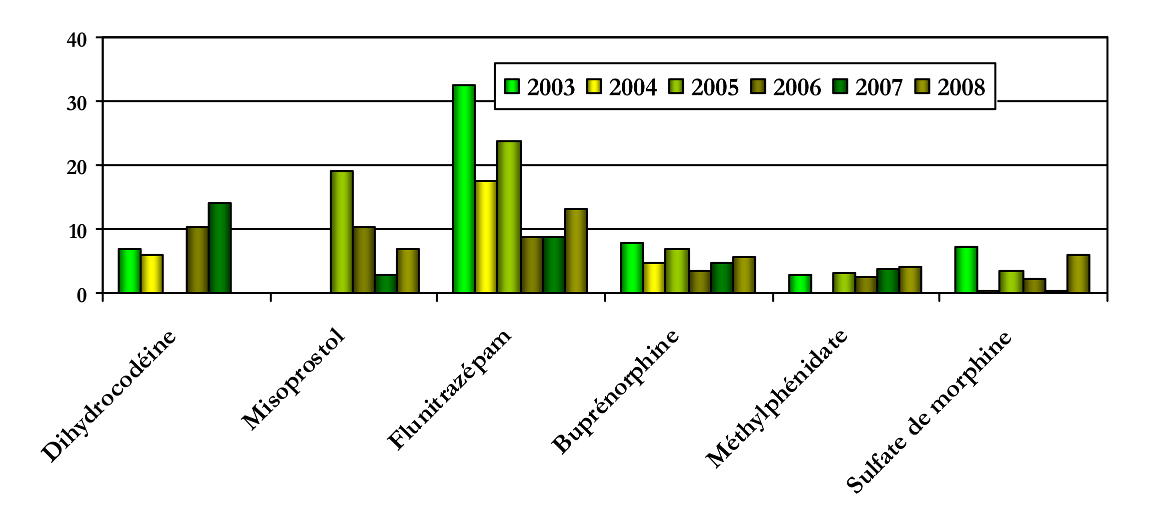
Les ordonnances volées représentent 14 ordonnances (21 médicaments) soit 5,2% des ordonnances suspectes, en hausse par rapport à 2007 (3,4%). La part des ordonnances sécurisées est revenue à un taux similaire à 2006 (35,6%) après avoir diminué en 2007 (19%).
Les patients sont le plus souvent des hommes (78,6%) alors que le sex-ratio était équivalent en 2007. Ils ont le même âge que les autres sujets identifiés dans les OSIAP (39,8 ans) alors qu'ils étaient plus jeunes l'année précédente (31,4 ans).

Les substances les plus mentionnées (nombre de citations ≥ 2) sont : la buprénorphine (n=5), les sulfates de morphine (n=5) et le bromazépam (n=3). Sont retrouvés ensuite le clorazépate et le zolpidem (n=2).

- **Taux de détournement**

Le calcul du taux de détournement d'un médicament est effectué en pondérant le nombre de notifications qui le concerne par sa diffusion dans la population estimée en DDD (defined daily dose ou dose définie journalière). Ce taux est calculé en nombre de citations par millions de DDD.

L'évolution des taux de détournement, enregistrés entre 2003 et 2008 pour différentes spécialités est représentée dans le diagramme ci-après :



Conclusion

Comme pour l'année précédente, les résultats obtenus pour l'année 2008 mettent en évidence, une diminution discrète du nombre d'ordonnances identifiées. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette tendance :
l'érosion de la motivation des pharmaciens participant à l'enquête,
l'efficacité des mesures prises concernant certaines spécialités,
la diminution du nombre d'ordonnances falsifiées par rapport à l'enquête 2007.
Les benzodiazépines (et apparentées) restent les substances les plus fréquemment retrouvées dans le palmarès des spécialités citées : comme en 2007, le zolpidem se place en première position, devant la buprénorphine. En troisième position, on retrouve le bromazépam (versus la zopiclone l'année précédente). Le clonazépam augmente également.
Les citations de la zopiclone, l'alprazolam et de l'association paracétamol et codéine sont en diminution.
Aucun médicament générique à base de buprénorphine n'a été retrouvé, ni aucune gélule de méthadone. Les sulfates de morphine ont augmenté par rapport à l'année précédente.

Commentaires de la Commission

Cette enquête annuelle est un outil toujours nécessaire pour évaluer le détournement et l'abus des médicaments.
La Commission souhaite que la généralisation des ordonnances sécurisées aux médicaments autres que les stupéfiants soit étudiée, notamment en consultation avec les différents représentants des professions concernées.

4. RÉSULTATS 2008 DE L'ENQUÊTE ASOS (Antalgiques Stupéfiants, Ordonnances Sécurisées)

Les objectifs de l'enquête ASOS (Antalgiques, Stupéfiants, Ordonnances Sécurisées) sont de recueillir les opinions de pharmaciens, mais aussi de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, les modalités d'utilisation des antalgiques stupéfiants, d'évaluer le respect des règles de prescription et de suivre l'évolution de ces données depuis 2001. Cette enquête transversale est menée chaque année pendant une semaine auprès de 1 500 pharmacies tirées au sort avec une stratification par département.

En plus d'un questionnaire recueillant son opinion, le pharmacien remplit un questionnaire spécifique pour chaque présentation d'ordonnance comportant un antalgique stupéfiant ou la buprénorphine indiquée dans la douleur.

Réalisée par le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance), elle est coordonnée par le CEIP-Addictovigilance de Bordeaux.

Résultats

L'ensemble des résultats 2008, ainsi que la comparaison avec les années antérieures, est résumé dans le tableau ci-dessous :

délivrance d'AS	2005	2006	2007*	2008*
pas de délivrance dans la semaine (%)	22,4	30,2	15,3	10,9
nb sujets inclus	242	215	713	693
nb moy /semaine/pharmacie	1,81	1,55	2,19	2,37
âge moyen (médiane, extrêmes)	62,2 (60,5 ; 24-96)	63,7 (64,19 ; 19-98)	64,2 (65 ; 6-98)	65 (66 ; 10-105)
sexe (%)	H 38,5 ; F 61,5	H 43,4 ; F 56,6	H 41,5 ; F 58,5	H 42,3 ; F 57,7
prescripteurs libéraux (%)	77,7	73,8	83,1	83,5
Médecins généralistes (%)	81,4	83,2	86	84,5
non-conformité (%)				
pas d'ordonnance sécurisée	3,3	6,5	5,1	4,6
posologie en chiffres	12,6	21,9	15,6	15,2
carré sécurité non rempli	17,6	26,05	17,3	17,3
espace dernière ligne/signature	40,6	43,9	15,4	17,5
spécialités les plus prescrites (%)	Skénan® 32,9	Durogésic® 34,9	Durogésic® 41,2	Durogésic® 36,5
	Durogésic® 30,7	Skénan® 30,6	Skénan® 29,6	Skénan® 25,7
	Actiskénan® 17,9	Actiskénan® 19,6	Actiskénan® 12,2	Actiskénan® 19,6
	morphine inj 5,0	Actiq®-Moscontin® 2,75	Oxycontin® 5,8	Oxycontin® 5,9
nouveaux traitements (%)	21,3	23,3	19,8	33
douleur calmée (%)	84,5	86,5	74,9	80,8
ancienneté ttt ≥6 mois (%)	57,0	53,5	44,8	40
morphine comme ttt substitution	4	3	5	5
(% du total sulfate morphine)	4,2	3,5	1,6	1,7
[intervalle confiance 95%]	[1,1 – 10%]	[0,7 – 10%]	[0,3 – 3,6%]	[0,3-3,6%]

* l'échantillon des pharmacies tirées au sort a été augmenté en 2007 (1 500 pharmacies au lieu de 500 antérieurement)

En 2008, pour cette huitième édition, 293 pharmacies (sur les 1500 tirées au sort) ont participé à l'étude ASOS en France métropolitaine, soit un taux moyen de participation de 19,3% versus 21,7% l'année précédente. Les taux de participation varient, selon les régions, de 7 à 30%. Sur l'ensemble de ces pharmacies 32 d'entre elles (10,9%) n'ont eu aucune ordonnance d'antalgiques

stupéfiants (AS). Le nombre de malades inclus a été de 693 et le nombre moyen de malades suivis par pharmacie par semiane était de 2,37.

- Caractéristiques des malades inclus

L'âge moyen des patients était de 65 ans ; 37,3% avaient plus de 75 ans. Ces patients étaient majoritairement des femmes (57,7%).

- Caractéristiques des ordonnances d'antalgiques stupéfiants

La conformité aux règles de prescription des stupéfiants s'est améliorée par rapport aux années précédentes avec notamment l'emploi quasi systématique d'ordonnances sécurisées (95,4% des ordonnances), une diminution progressive de la rédaction de la posologie en chiffres (15,2%), une augmentation du remplissage du carré de sécurité (82,7%) mais aussi la diminution du nombre d'ordonnances sur lesquelles un espace trop grand entre la dernière ligne et la signature du praticien existe.
D'autres médicaments sont prescrits sur la même ordonnance dans 34,6% des cas. Le nombre moyen de médicaments associés par prescription est de 3,3.

- Caractéristiques des prescripteurs

Dans la grande majorité des cas (83,5%), le prescripteur est un médecin libéral et dans 16,5% des cas un médecin exerçant en milieu hospitalier. Le prescripteur est un médecin généraliste dans 84,5% des cas et un spécialiste dans 15,4% des cas. Les cancérologues et les rhumatologues représentent 51% des prescriptions d'AS rédigées par des médecins spécialistes.

- Caractéristiques des prescriptions

Les antalgiques stupéfiants les plus prescrits sont toujours le Durogésic® (36,5%), le Skénan® (25,7%) et l'Actiskénan® (19,6%). Le fentanyl sous forme de dispositif transdermique est l'antalgique stupéfiant le plus prescrit (313 ordonnances).

Dans 40% des cas, les antalgiques stupéfiants sont prescrits depuis au moins 6 mois. Dans un tiers des ordonnances (33%), il s'agit d'un nouveau traitement.

Lorsqu'elles sont précisées, les indications des antalgiques restent les mêmes par rapport aux années précédentes : elles sont majoritairement cancérologiques (40,2%) et rhumatologiques (30,8%) puis neurologiques (13,5%).

Même si les prescriptions pour le traitement des douleurs cancéreuses augmentent par rapport à l'année précédente, le nombre de prescriptions dans cette indication par pharmacie et par semaine diminue en 2008.

Les antalgiques stupéfiants sont le plus fréquemment prescrits pour des douleurs chroniques (71%), moins souvent pour les épisodes douloureux aigus (27%) ou encore pour des soins locaux (14,5%).

La douleur est déclarée calmée chez 80,8% des patients.

Dans 12,6% des cas, la durée de prescription est supérieure à la durée maximale de prescription autorisée.

- Antalgiques stupéfiants ou apparentés utilisés comme traitement de substitution aux opiacés :

Sept patients (6 hommes et 1 femme) ont eu une prescription d'antalgiques stupéfiants comme traitement de substitution aux opiacés (hors AMM). Ils représentent 1% des sujets inclus et 1,7% des patients traités par sulfate de morphine. L'âge moyen de ces patients est de 37,1 ans. Les médicaments prescrits sont le sulfate de morphine (5 cas), la buprénorphine (1 cas) et l'oxycodone (1 cas).

Conclusion

L'analyse de ces résultats montre peu de changements par rapport aux enquêtes des années précédentes.
Cependant, le rapporteur souligne :

- l'augmentation régulière du nombre de malades traités par pharmacie et par semaine ;
- la confirmation de la première place du Durogésic® dans le traitement de la douleur et la diminution des indications hors AMM du fait d'une extension d'indications ;
- la diminution régulière des indications cancérologiques en 2008 (diminution du nombre de prescriptions pour indication cancérologique par pharmacie et par semaine) ;
- la persistance de quelques prescriptions peu rationnelles ou peu adaptées pour le malade.

5. RÉSULTATS 2008 DE L'ENQUÊTE OPPIDUM (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

OPPIDUM est une étude pharmaco-épidémiologique nationale transversale, coordonnée par le réseau des Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), responsable du recrutement des structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. Elle se déroule depuis 1990 en région PACA et depuis 1995 au niveau national.

Elle a lieu chaque année, durant le mois d'octobre. Pour chaque patient répondant à ces critères, une fiche anonyme est remplie comportant ses caractéristiques socio-démographiques et addictives et une description des modalités de consommation des produits psychoactifs pris la semaine précédant l'enquête.

L'objectif de cette étude est d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits psychoactifs. Elle permet également de suivre l'évolution des consommations des substances psychoactives et de leurs modalités.

Résultats pour l'année 2008 et principales tendances

Pour la vingtième année consécutive, le Centre associé du CEIP de Marseille a coordonné cette enquête du 1er au 31 octobre 2008.
Le nombre de fiches collectées en 2008 a battu un record historique avec 5 542 fiches patients (augmentation de 7,6% par rapport à 2007 mais surtout de 51,5% par rapport à 2005) et 11 027 fiches produits (augmentation de 3% par rapport à 2007 et de 46,8% par rapport à 2005).
Cent quarante deux centres d'enquête ont participé à ce recueil, soit une progression de 11% par rapport à 2007.

1. Données socio-démographiques

L'âge moyen des sujets est de 32,7 ans et reste stable par rapport aux années précédentes. De même, la proportion d'hommes est stable (78%).
Quarante-six pour cent des patients exercent une activité professionnelle (45% en 2007) et 58% perçoivent des revenus réguliers (57% en 2007). Un tiers des patients interrogés vit en couple (35%) comme pour les années antérieures (33% en 2007).

2. Données de consommation

2.1 Premier produit consommé et premier produit ayant entrainé une dépendance

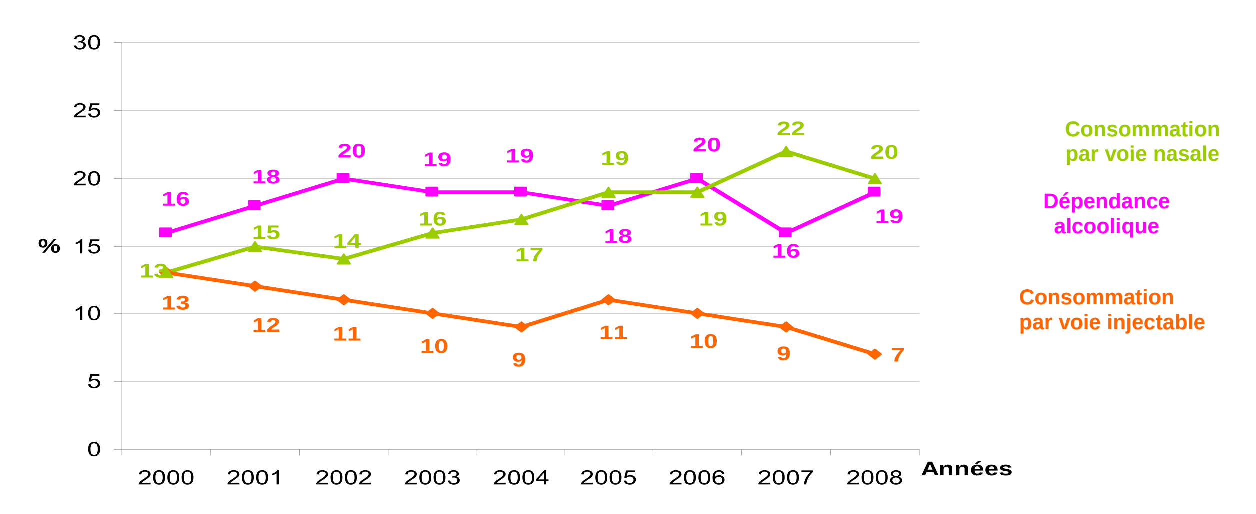
Le cannabis reste le premier produit psychotrope consommé (77% des patients). Dans 20% des cas, le cannabis est le premier produit ayant entraîné une dépendance alors que l'héroïne est le premier produit ayant entraîné une dépendance dans 67% des cas. Le nombre de signalements de primo consommation de buprénorphine haut dosage (BHD) et l'implication de la BHD comme produit ayant entraîné une dépendance primaire restent faibles et diminuent par rapport à 2007 (respectivement 28 et 79 cas versus 31 et 96 en 2007).

2.2 Comportements de consommation

Quels que soient les produits consommés, la légère augmentation de la pratique de l'injection constatée entre 2004 et 2005 n'est pas confirmée puisqu'elle diminue encore légèrement cette année (7% des sujets). La pratique de la voie nasale est retrouvée chez 20% des sujets.

La dépendance alcoolique est retrouvée chez 19% des sujets.

Voie d'administration et dépendance alcoolique (en %) (Évolution depuis 2000)



2.3 Les produits consommés

A partir des fiches patients exploitées, 11 027 produits ont été décrits pour l'enquête de 2008.

Cinquante-six pour cent des sujets consomment au moins 2 produits (versus 59% en 2007). La proportion de sujets consommant plus de 3 produits s'élève à 11% (13% en 2007).

✓ **Traitements de substitution**

Soixante-quatorze pour cent (74%) des sujets inclus dans l'enquête suivent un traitement de substitution de la dépendance aux opiacés dans le cadre d'un protocole médical ; il s'agit de buprénorphine haut dosage pour 40% d'entre eux et de méthadone pour 60% (résultats similaires à ceux de 2007).

- **Traitement par Buprénorphine Haut Dosage (Subutex® et génériques)**

Mille sept cent trente (1730) patients sont consommateurs de BHD (soit 31% de l'ensemble des patients, taux stable par rapport aux années précédentes), qu'ils soient inclus dans un protocole thérapeutique ou non.
Le Subutex® est la spécialité la plus consommée (67% des cas) ; 92 % de ces patients sont pris en charge dans le cadre d'un protocole thérapeutique.

Buprénorphine Haut Dosage (Subutex® + génériques) sous protocole de substitution

Mode de consommation*	BHD sous protocole de substitution		
	2006	2007	2008
Dose en mg (m +/- ds)	8,9 ± 12,6 (0,2-224)	7,9 ±5,7 (0-94)	8,2 ±5,2 (0,1-36)
Dose > 32mg/j	1,3% (n=14)	0,2% (n=3)	0% (n=1)
Voie orale	90%	92%	94%
Voie nasale	10%	9%	8%
Voie inhalée	1% (n=10)	0% (n=7)	0% (n=7)
Voie I.V.	10%	8%	7%
Obtention illégale	10%	9%	9%
Consommations associées			
Benzodiazépines et apparentés	24%	25%	23%
Cocaïne	10%	9%	11%
Héroïne	13%	16%	14%

Les patients peuvent avoir plusieurs modes de consommation. La somme des pourcentages peut donc être supérieure à 100%.

Buprénorphine Haut Dosage (Subutex® + génériques) : Modalité d'usage en 2008

	Sous protocole de substitution		Hors protocole de substitution
	Subutex®	BHD GNR*	BHD**
Dose en mg	8,6 ± 5,5	7,4 ±4,6	9,1 ±4,9
Voie orale	91%	98%	34%
Voie nasale	9%	5%	58%
Voie I.V.	9%	5%	18%
Obtention illégale	8%	9%	97%
Consommations associées			
Benzodiazépines et apparentés	24%	20%	21%
Cocaïne	12%	8%	32%
Héroïne	15%	10%	49%

** BHD GNR (Arrow®+Mylan®)   ** BHD (Subutex®+BHD GNR)*

- **Traitement par méthadone**

Deux mille deux cent cinquante trois (2 253) patients reçoivent de la méthadone, dont 97% dans le cadre d'un protocole thérapeutique.

Méthadone sous protocole

Mode de consommation	2006	2007	2008
Dose en mg (moyenne +/- ds)	62,5 ± 35,5	62 ± 32,8	62,2± 33,5
Voie orale	**100%**	100%	100%
Consommations associées			
Benzodiazépines et apparentés	27%	22%	21%
Cocaïne	11%	11%	12%
Héroïne	**16%**	**18%**	**19%**

La dose moyenne est stable avec environ 62 mg par jour. La consommation associée de benzodiazépines, comme celles de l'héroïne et de la cocaïne se maintient à un niveau identique à 2007.

Méthadone sous protocole : comparaison de la forme sirop et de la forme gélule

Parmi l'ensemble des patients recevant de la méthadone (n=2553), seuls 10,5% d'entre eux reçoivent la forme gélule. Peu de sujets reçoivent de la méthadone en dehors d'un protocole thérapeutique (3,3%). Seuls 1% de ceux recevant la forme gélule sont dans ce cas (n=3).

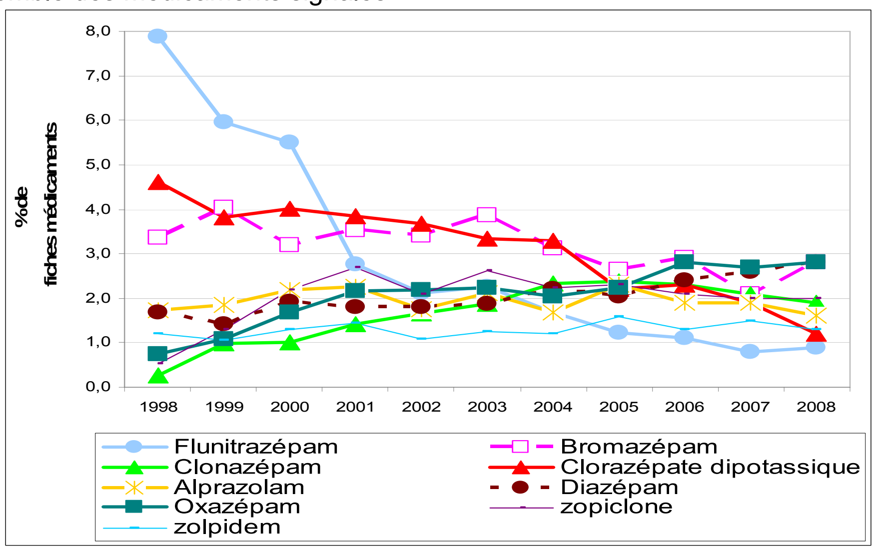
Mode de consommation*	Méthadone sous protocole de substitution en 2008	
	Méthadone sirop (n=2182)	**Méthadone gélule** (n=268)
Dose en mg (m +/- ds)	63,3 ± 32,8	53,4 ± 37,5
Voie orale	100%	100%
Obtention illégale	3%	2% (n=5)
Consommations associées		
Benzodiazépines et apparentés	21%	10%
Cocaïne	13%	4%
Héroïne	21%	5%

Les sujets recevant la forme gélule reçoivent une dose quotidienne plus faible (53,4 mg versus 63,3 pour la forme sirop). Ils consomment deux fois moins de benzodiazépines (10% versus 21%) et moins de substances illicites (4% pour la cocaïne versus 13% pour ceux recevant la forme sirop et 5% versus 21% pour l'héroïne).

✓ **Les benzodiazépines et apparentés**

Les 10 premières molécules les plus mentionnées sont par ordre décroissant : le diazépam (200 citations), l'oxazépam (199 citations), le bromazépam (195 citations), la zopiclone (143 citations), le clonazépam (135 citations), l'alprazolam (114 citations), le zolpidem (93 citations), le clorazépate dipotassique (85 citations), le flunitrazépam (60 citations) et le prazépam (46 citations). Ce classement présente quelques modifications en comparaison de celui retrouvé dans l'enquête 2007.
Les 3 premières molécules sont toujours les mêmes mais dans un ordre différent, l'oxazépam étant en tête l'année précédente.
Le nombre de citations concernant le flunitrazépam avait continué à baisser en 2007 par rapport aux années précédentes ; il remonte très légèrement en 2008.

Le graphique ci-après présente pour chaque benzodiazépine l'évolution depuis 1998 de la part qu'elle représente sur l'ensemble des médicaments signalés.



Indicateurs de détournement pour les principales benzodiazépines et apparentés

	Nombre fiches	Augmention depuis 6 mois	Dose > AMM	Dose > 2 AMM	Souffrance à l'arrêt	abus/ dépendance	Obtention illégale	Prise concomitante d'alcool
Diazépam	200	15%	12%	3%	44%	57%	17%	32%
Oxazépam	199	24%	21%	3%	57%	67%	22%	34%
Bromazépam	195	22%	4%	1%	50%	60%	21%	29%
Zopiclone	143	9%	27%	2%	33%	31%	8%	14%
Clonazépam	135	20%	25%	10%	60%	65%	37%	43%
Alprazolam	114	32%	13%	9%	45%	61%	21%	25%
Zolpidem	93	16%	49%	16%	34%	44%	9%	25%
Clorazépate dipotassique	85	21%	7%	1%	50%	56%	16%	22%
Flunitrazépam	60	20%	73%	52%	72%	87%	61%	34%

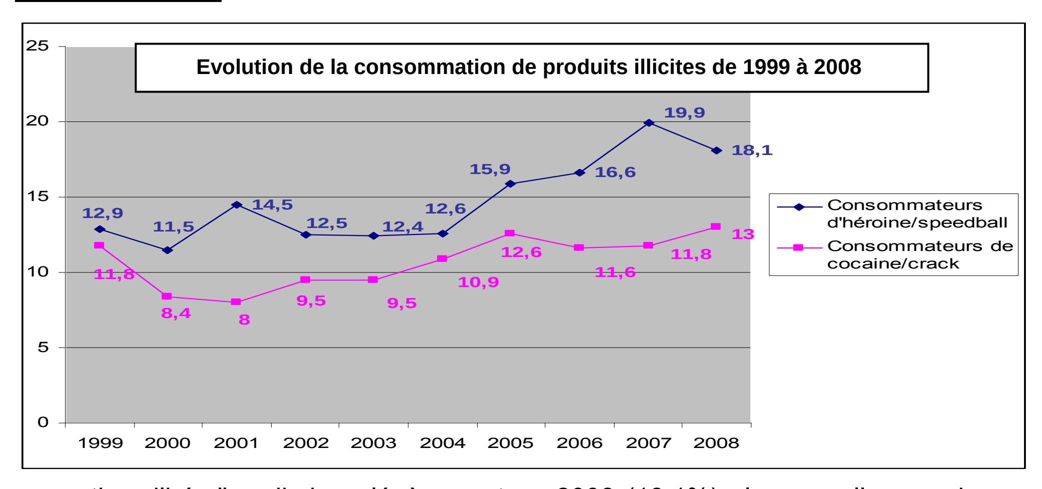
BZD avec indicateur en 1ère position / BZD avec indicateur en 2ème position / BZD avec indicateur en 3ème position

Le tableau ci-dessus reprend l'ensemble des indicateurs de détournement pour les principales benzodiazépines et apparentés pour l'année 2008. Les indicateurs de pharmacodépendance et de détournement retenus pour les benzodiazépines sont :

- l'augmentation des doses depuis 6 mois ;
- une dose supérieure à celle recommandée dans l'AMM ;
- une dose supérieure à 2 fois celle recommandée dans l'AMM ;
- la souffrance à l'arrêt ;
- les cas d'abus/dépendance ;
- l'obtention illégale ;
- la prise concomitante d'alcool.

Bien que le **flunitrazépam** soit peu signalé, ses indicateurs de détournement restent très importants comme en 2007 avec cinq indicateurs au niveau le plus élevé (73% de dose > à l'AMM, 52% de dose > à 2 fois l'AMM, 72% de souffrance à l'arrêt, 87% d'abus/dépendance, 61% d'obtention illégale).
Le **clonazepam** présente également des indicateurs de détournement élevé (43% de prise concomitante d'alcool, 37% d'obtention illégale et 60% de souffrance à l'arrêt).
Le **diazépam** présente moins d'indicateurs de détournement élevés.
Concernant l'**oxazépam**, benzodiazépine la plus signalée après le diazépam, elle présente plusieurs indicateurs de détournement importants (67% d'abus et de dépendance, 24% d'augmentation des doses depuis 6 mois) qui sont plus élevés que l'année précédente.

✓ **Produits illicites**



La consommation d'héroïne diminue légèrement en 2008 (18,1%) alors que l'usage de cocaïne est retrouvé chez 13% des sujets.

Si l'administration de l'héroïne par la voie nasale (« sniff »), principale voie utilisée diminue (75% en 2007 et 68% en 2008), la pratique de l'inhalation est quant à elle en augmentation puisque retrouvée chez 24% des consommateurs (versus 16% en 2007). La voie intraveineuse (I.V.) est utilisée chez 20% des sujets en 2008, taux stable par rapport à l'année précédente.

En 2008, la pratique du « sniff » de cocaïne est de 64%. Concernant les autres modes de consommation de cocaïne, on constate que l'utilisation de la voie I.V.est toujours en légère baisse (26% versus 28% en 2007) et l'inhalation est retrouvée pour 29% des sujets (27% en 2007).

Conclusion pour l'année 2008

En comparaison des résultats obtenus en 2007, les données 2008 mettent en évidence une légère diminution du recours à la voie nasale, sauf pour la buprénorphine haut dosage consommée en dehors d'un protocole de soins, et une diminution générale de l'injection.
Concernant les traitements de substitution aux opiacés (TSO), l'année 2008 est marquée par une plus grande pénétration des génériques de la BHD (30%) et par la mise sur le marché au deuxième semestre de la méthadone gélule.
Le pourcentage de consommateurs d'héroïne est toujours aussi important. Son administration par voie nasale reste d'ailleurs majoritaire même si elle diminue (68% versus 75% en 2007), l'injection restant stable.
Enfin, concernant les indicateurs de détournement des benzodiazépines, le flunitrazépam reste toujours la benzodiazépine avec les indicateurs des plus élevés.

Commentaires de la Commission

La Commission considère que l'enquête OPPIDUM (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est un outil de veille sanitaire primordial pour identifier et suivre l'évolution des produits consommés par les usagers de drogues et leur comportement. Le centre correspondant de Marseille a cette année encore

conduit une enquête de qualité. Les données recueillies permettent de dégager des tendances observées dans les structures spécialisées de soins aux toxicomanes.
Il serait intéressant de compléter l'analyse de la consommation des benzodiazépines en les classant grâce à un index de déclaration.

6. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE DU NÉOCODION® (codéine)

Depuis 1992, le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP) exerce une surveillance active de la spécialité Néocodion® (camphosulfonate de codéine), afin d'évaluer ses cas d'usage détourné et de pharmacodépendance.
Le CEIP de Nancy, responsable du suivi national de cette spécialité, a mené ainsi plusieurs enquêtes auprès des réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine en 1992, 1997, 2001, 2002 et 2008.
Ces enquêtes se déroulent sur une semaine. Les pharmaciens sont chargés de recueillir des données sur les clients voulant se procurer du Néocodion® (sexe, âge, client habituel ou non, etc.), sur le type des demandes (forme galénique souhaitée, présentation d'une ordonnance ou non, etc.) et sur l'usage du Néocodion®.

Le CEIP de Nancy présente les données de l'enquête réalisée en 2008 et fait une comparaison avec l'ensemble des enquêtes depuis 1992.
Ces données sont complétées par des données extraites du programme OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) qui renseignent sur l'évolution du profil des consommateurs et l'évolution des consommations de Néocodion® depuis 1990.

1 Usage du Néocodion® en 2008, résultats des différentes enquêtes

1.1 Enquête officinale sur une semaine

- **Résultats 2008 (23 au 28 juin 2008)**

Lors de l'enquête auprès des pharmaciens sentinelles d'officine réalisée pendant la période du 23 au 28 juin 2008, 1907 pharmacies ont été sollicitées. Huit cent soixante deux (862) ont répondu soit un taux de participation de 45,2%. Cinq cent deux officines (502) ont été sollicitées pour des demandes de Néocodion® soit 58,2% des pharmacies participantes.
Le nombre moyen de demandes de Néocodion® par pharmacie et par semaine est de 1,7. En moyenne, le nombre d'unités de vente demandées par client est de 1,3 et le nombre d'unités de vente délivrées par client est de 1,2.

Dans la plupart des cas, il s'agit d'un client habituel de la pharmacie (72,6%) et la demande est faite pour lui-même (91,9%). Le demandeur est plus souvent un homme (69,7% contre 30,3% de femmes) et la tranche d'âge la plus largement représentée est celle des 20-40 ans (51,5%) ; la tranche d'âge des plus de 40 ans est également fortement représentée (47,2%). Les tranches d'âges inférieures ne représentent qu'une proportion minime : 0,9% de 15-20 ans et 0,4% de moins de 15 ans.

Les pharmaciens ont estimé que la demande de Néocodion® avait pour but un détournement d'usage dans 59,9% des cas ; dans 22,7% des cas, ils n'ont pas pu se prononcer.

Les comprimés représentent la forme pharmaceutique la plus vendue (81,7%), le plus souvent sans ordonnance (93,8%) et la plus concernée par le détournement d'usage (91,2%).

Parmi les usagers détournant le Néocodion®, 82,6% sont des clients habituels qui demandent majoritairement une seule boîte (79,4%) ; 17,2% demandent 2 boîtes et 1,8% demandent 4 boîtes.

On note enfin que parmi les usagers faisant une utilisation du Néocodion® conforme à l'AMM, un peu moins de la moitié d'entre eux présente une ordonnance.

- **Etude comparative des cinq enquêtes sur la délivrance du Néocodion® en officine depuis 1992**

Années	1992	1997	2001	2002	2008
Nombre de pharmacies participantes	96	525	731	648	862
Sexe Hommes (%)	77	73,8	66,2	67,2	69,7

Femmes (%)	23	26,2	33,8	32,8	30,3
Sex ratio	3,3	2,8	2	2	2,3
Client habituel Oui (%) Non (%) NR	 62,1 37,1	 64 36	 75,6 22,8 1,6	 76,3 23,3 0,4	 72,1 27,2 0,7
Nombre de demandes de Néocodion®	958	1837	2539	1365	1428
Nombre moyen de demandes par pharmacie par semaine	9,9	3,5	3,5	2,1	1,7
Nombre moyen de boîtes demandées par le client	1,3	1,1	1,4	1,3	1,3
Usage détourné Oui (%) Non (%) NR	 62,9 37,1	 64 36	 55,1 30,5 14,4	 71,4 13,5 15,1	 59,9 17,4 22,7

NR : non renseigné

On note, en particulier, que le nombre de demandes par pharmacie a très fortement diminué à l'arrivée sur le marché de la spécialité Subutex® et continue de diminuer mais de façon beaucoup moins importante pour les enquêtes de 2002 et 2008. Le nombre de boîtes demandées par client est relativement stable au fil des enquêtes. Les consommateurs sont majoritairement des hommes, quelle que soit l'année de l'enquête.
Dans près de trois quarts des cas, il s'agit, depuis plusieurs années, de clients habituels de la pharmacie. Enfin, en 2008, l'usage détourné semble moins important qu'en 2002. En comparaison de l'année 2001, où l'usage détourné était le plus faible, le nombre de cas où l'usage est indéterminé représente plus de 20% en 2008.

1.2 Enquête OPPIDUM

- **Données OPPIDUM – Enquête 20 octobre 2008**

En 2008, un total de 11027 fiches produits a été recueilli dont 16 fiches Néocodion® soit 0,1% des produits consommés.
La consommation de Néocodion® concerne majoritairement des hommes (88%). L'âge moyen est de 38,9 ans. La classe d'âge 35-45 ans est la plus fortement représentée (50%).
La prise de Néocodion® est quotidienne dans un peu moins de la moitié des cas (44%). La dose est toujours supérieure à celle recommandée dans l'AMM (100%). La vente libre est le mode d'obtention majoritaire (81%). La voie orale est exclusive (100%). Le nombre de sujets consommateurs de Néocodion® sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) est important (56%).

- **Enquête OPPIDUM – Etude comparative (1990-2008)**

Les données de l'enquête OPPIDUM sont nationales depuis 1997.

Données générales sur les sujets consommateurs de Néocodion®
Entre 1990 et 2008, on note une baisse importante de la proportion du nombre de consommateurs de Néocodion® (14,8% en 1990 à 0,3% en 2008) ; diminution particulièrement marquée à l'arrivée des TSO.

Caractéristiques des sujets consommateurs de Néocodion®
A la vue de l'évolution de l'âge moyen des sujets consommateurs de Néocodion®, on constate le caractère vieillissant de cette population.

Caractéristiques des consommations de Néocodion®
L'usage quotidien est en baisse ; de même que la recherche d'un effet correcteur ou substitutif.
Les consommations de Néocodion® sont largement supérieures au dosage retenu pour l'AMM (jusqu'à 19 fois la dose maximale de l'AMM) avec une médiane de consommation correspondant à environ 10 fois la dose maximale recommandée.

Consommations d'héroïne associées à la consommation de Néocodion®
La fréquence de consommations associées d'héroïne est en baisse. En parallèle, la part des sujets consommateurs de Néocodion® sous protocole de substitution est en augmentation (environ 1 sujet sur 2 en 2008).

Caractéristiques des usages des sujets consommateurs de Néocodion® SOUS et SANS protocole de substitution
Il se dégage 2 profils de sujets consommateurs de Néocodion® : ceux consommant du Néocodion® sous TSO (protocole) et ceux consommant du Néocodion® sans TSO.
L'usage quotidien du Néocodion® est plus important dans la sous-population sans TSO. L'abus est plus fréquent dans la sous-population avec TSO alors que les cas de dépendance sont plus importants dans la sous-population sans TSO.

Remarque : L'analyse des données OPPIDUM doit être faite avec prudence du fait du nombre très limité de sujets consommateurs de Néocodion® inclus dans OPPIDUM (<25 depuis 2004).

2 Autres données

- **Autres signalements auprès du réseau des CEIP :**

Deux-cent neuf notifications (219) ont été rapportées entre 2003 et août 2009. La tranche d'âge 30-45 ans est la plus représentée. La forme « comprimé » est majoritairement concernée. Les doses sont très largement supérieures à la dose maximale recommandée dans l'AMM. En effet, les consommations rapportées varient de 10 comprimés à 10 boîtes par jour ou jusqu'à 8 flacons par jour. L'association à la prise d'alcool est fréquemment rapportée.

- **Déclarations auprès du réseau des CRPV et de la pharmacovigilance des laboratoires Bouchara-Recordati :**

Entre 1998 et 2008, 13 dossiers de pharmacovigilance concernent une problématique d'abus ou de dépendance avec le Néocodion®.
Il s'agit de 6 hommes, d'âge moyen de 33,4 ans (28-36 ans) et de 7 femmes, d'âge moyen de 39,3 ans (30-49 ans).
Un cas de décès est signalé pour un homme – dont l'âge est inconnu – ayant consommé 10 boîtes de Néocodion® (aucun dosage toxicologique).
On note 3 cas avec échec lors des tentatives de sevrage et la mise en place d'un protocole de substitution pour 3 cas (2 sous Subutex® et 1 sous méthadone). Une polyconsommation importante de psychotropes est précisée pour 2 cas.

- **Données de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)**

Selon les données TREND 2008-2009 (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues), l'usage de la codéine est marginal mais persiste dans deux contextes :
- A des fins de dépannage (y compris de buprénorphine haut dosage ou de méthadone obtenues au marché noir),
- Pour rester en dehors de tout cadre thérapeutique sans faire appel au marché noir.

La voie orale est presque exclusive. La dose quotidienne en gestion du manque est de 10 à 100 comprimés ou de 5 à 6 flacons.

Dans l'enquête Ena-CAARUD 2008 (Enquête Nationale-Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques), la codéine est le produit posant le plus de problème à 0,1% des usagers des structures de première ligne de prise en charge de ces populations (contre 0,2% en 2006).

L'enquête Prelud (Première Ligne Usagers de Drogues), en 2006, rapportait que l'âge moyen des consommateurs de Néocodion® était de 34 ans (19-51 ans). Les produits les plus fréquemment associés à la prise de codéine étaient : la buprénorphine (68%), les benzodiazépines (57%), la méthadone (43%), la cocaïne (33%), l'héroïne (26%).

- **La codéine vue par les usagers**

Le site internet d'Asud (Auto Support des Usagers de Drogues) proposait, en mars 2008, un article intitulé « La codéine en vente libre, une particularité française ». L'auteur considère la vente libre de la codéine comme « un maillon important et complémentaire du dispositif. ».

- **Avis de l'Académie nationale de Pharmacie**

Le « bilan des politiques publiques en matière de substitution aux opiacés » réalisé et publié en janvier 2009 par l'Académie nationale de Pharmacie pose la question de l'utilisation d'autres médicaments que les TSO reconnus, notamment de la codéine.

Dans ce bilan, la codéine fait figure de substance « passée de mode » dont l'utilisation est marginale. L'accent est porté sur les associations paracétamol-codéine avec les toxicités du paracétamol et de l'opiacé mises en exergue. La codéine apparaît comme une substitution de très bas seuil chez les toxicomanes. Il est rappelé que la dihydrocodéine est utilisée en Allemagne (mais aussi en Belgique et au Luxembourg) comme produit de substitution. En conclusion, il « semble utile de maintenir le *statu quo* actuel ».

- **Chiffres de vente du Néocodion® et des TSO**

On note une diminution des ventes de Néocodion® au fil des ans avec un infléchissement très important au moment de la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage.
Le bilan sur l'accès à la méthadone en France, rédigé en 2001 à la demande de B. Kouchner, donnait une estimation de 50 000 usagers de Néocodion® en 1995.
Partant de cette estimation et sur une base moyenne du nombre de boites vendues par mois en 2008, il peut être fait une estimation – extrêmement grossière – d'un nombre actuel d'usagers de Néocodion® entre 10 000 et 15 000. Il faut en effet tenir compte des consommations de Néocodion® qui varient entre 1 et 3 boîtes par jour et d'un usage qui peut être quotidien mais aussi plus occasionnel (2 à 3 fois par semaine). Cette estimation est donc donnée avec beaucoup de réserves, à titre indicatif.

- **Chiffres de prescription du Néocodion®**

Les données issues de la base EPPM (Enquête Permanente sur la Prescription Médicale) d'IMS Health indiquent un très faible pourcentage de prescription des comprimés de Néocodion®.
Ces prescriptions émanent quasi-exclusivement de médecins généralistes. Les bénéficiaires de ces prescriptions sont majoritairement des adultes entre 20 et 55 ans.

- **Statut réglementaire de la spécialité Néocodion®**

<u>En France</u>
La spécialité Néocodion® comprimés bénéficie des conditions d'exonération de la réglementation des substances vénéneuses de la codéine (stupéfiant) car la quantité de codéine remise au public par boîte de 20 comprimés est inférieure à 300 mg (298,4 mg) et la quantité de codéine par unité de prise, c'est-à-dire par comprimé, est inférieure à 20 mg (14,92 mg).
La spécialité Néocodion® bénéficie d'un régime de prescription médicale facultative (PMF).
Elle est donc disponible en vente libre avec limitation de la délivrance à une seule boîte.

<u>Pays frontaliers de la France</u>
La spécialité Néocodion® est exportée au Luxembourg et en Suisse où elle est délivrée sur prescription médicale.

<u>Conclusion</u>

L'enquête réalisée par les pharmaciens sentinelles des CEIP, l'enquête OPPIDUM ou encore les données de l'OFDT (Observatoire français des Drogues et Toxicomanies) indiquent une diminution du nombre de demandes et donc de la consommation du Néocodion®. La diminution des chiffres de vente corrobore cette diminution d'usagers de Néocodion®. L'infléchissement très important (35%) des chiffres de vente a été observé à l'arrivée des traitements de substitution et plus particulièrement de la buprénorphine haut dosage. Entre les deux dernières enquêtes officinales (2002 et 2008), la diminution est beaucoup plus faible. L'usage persiste mais reste, a priori, marginal.

Un élément rassurant est que le Néocodion® ne semble pas impliqué dans l'initiation précoce des jeunes à la toxicomanie. L'enquête officinale ne montre pas d'émergence d'une demande de la part des plus jeunes (moins de 20 ans), mais plutôt une diminution de cette demande. L'analyse de la répartition de l'utilisation selon les tranches d'âge, dans l'enquête officinale et dans l'enquête OPPIDUM, indique une diminution de la tranche d'âge des 20-40 ans en faveur des plus de 40 ans. L'analyse des données OPPIDUM va également dans le sens d'une utilisation par une population vieillissante.

Concernant les modalités de consommation, l'enquête officinale montre une relative stabilité du nombre de boîtes délivrées par client à chaque demande (1,2 en 2008).

L'enquête OPPIDUM montre une diminution de l'usage quotidien, concernant 44% des consommateurs de Néocodion® en 2008.

Les données de l'OFDT confortent les résultats de l'enquête OPPIDUM sur une quantité consommée toujours supérieure à la posologie de l'AMM allant le plus généralement de 1 à 3 boîtes de comprimés ou de 5 à 6 flacons de sirop de Néocodion®.

Les différentes données permettent enfin de définir plusieurs profils d'utilisateurs. L'enquête OPPIDUM montre une diminution importante de la recherche d'un effet correcteur ou substitutif et l'OFDT rapporte plusieurs contextes d'usage chez les usagers des structures de première ligne. Deux principaux types de consommation semblent exister :

- Par défaut, à des fins de dépannage en l'absence d'autres substances opiacées (incluant les TSO obtenus dans ce cas au marché noir). Les sujets sont en général consommateurs d'héroïne ou de produits de substitution hors protocole.
- Pour rester en dehors de tout cadre thérapeutique dans un cadre auto substitutif mais sans faire appel au marché noir des TSO, ou encore dans la gestion du manque.

Discussion

Deux possibilités peuvent être envisagées : le maintien de l'exonération de la codéine ou au contraire la suppression de cette exonération ; la délivrance du Néocodion® devant, dans ce cas, se faire sur prescription obligatoire.

L'une ou l'autre possibilité ne pourrait être retenue sans prendre en compte la réalité de l'usage du Néocodion®, plus particulièrement et très majoritairement, un usage détourné.

Un élément majeur est de pouvoir proposer aux consommateurs abusifs de Néocodion® une aide spécifique. Un accès aux soins adapté à ce type de consommation est nécessaire.

Avis de la Commission

Selon les données présentées ci-dessus, la situation semble plutôt rassurante avec une nette diminution de l'usage détourné du Néocodion®. De plus, sa consommation par les jeunes dans le début d'une initiation précoce n'est pas mise en évidence. Néanmoins, les membres estiment important de pouvoir évaluer le risque de pharmacodépendance primaire avec ce médicament : la notification spontanée et notamment l'étude OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) devraient permettre de quantifier ce risque qui semble toutefois mineur.
Le nombre d'usagers est difficile à estimer mais ne semble pas être *a priori* très important : environ 10 000 personnes en considérant une consommation journalière d'une boîte de Néocodion®.
Toutefois, même si le nombre de consommateurs semble être limité, les membres de la Commission jugent le Néocodion® utile. Non seulement, il s'agit du seul produit de substitution disponible en accès bas seuil, mais également, certains patients bénéficiant d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO) et majoritairement sous buprénorphine, sont susceptibles de consommer ce produit de manière épisodique, en cas de sous-dosage du TSO ou en « dépannage ».

7. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE DES MÉDICAMENTS CONTENANT L'ASSOCIATION PARACÉTAMOL-CODÉINE

En mars 1994, à la demande de l'Académie Nationale de Pharmacie, une enquête de pharmacodépendance a été ouverte pour les spécialités contenant du paracétamol associé à de la codéine. Les données sur l'usage détourné et les accidents liés au surdosage en paracétamol étaient alors limitées. Depuis cette date, ces spécialités ont fait l'objet d'une surveillance continue par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP) de Paris.

En raison de l'accroissement des notifications d'abus et de dépendance avec ces médicaments, une actualisation des données du réseau d'addictovigilance a été présentée à la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes en juin 2006. L'Efferalgan codeiné® était la spécialité la plus détournée, devant le Codoliprane®. La Commission avait alors estimé que l'inscription de l'ensemble des spécialités étudiées sur la liste I des substances vénéneuses n'aurait que peu d'incidence sur leur détournement et leur abus. Cependant, en raison du risque de dépendance lié à une consommation prolongée de codéine et du risque d'atteinte hépatique lié à une consommation excessive de paracétamol, la Commission avait proposé de rappeler sur le conditionnement que la délivrance des spécialités disponibles sans ordonnance était limitée à une seule boite sauf prescription médicale. Une enquête officielle d'addictovigilance a été à nouveau ouverte pour la période allant de janvier 2000 à juin 2009. Les résultats sont présentés par le CEIP de Paris, en charge de l'enquête.

Les spécialités concernées et leurs conditions de prescription et de délivrances sont présentées dans le tableau suivant :

Conditions de prescription et de délivrance	Spécialités
Liste I	Algisédal®, Dafalgan codéiné®, Efferalgan codéiné®, Klipal codéiné® 600 mg/50 mg, Paracétamol codéine Almus® 500 mg/30 mg, Paracétamol codéine Arrow® 500 mg/30 mg, Paracétamol codéine Biogaran® 500 mg/30 mg, Paracétamol codéine EG® 500 mg/30 mg, Paracétamol codéine G GAM® 500 mg/30 mg, Paracétamol codéine Ivax® 500 mg/30 mg Paracétamol codéine Mylan® 500 mg/30 mg, Paracétamol codéine Teva® 500 mg/30 mg
Liste II	Sédarène®[1]
Prescription Médicale Facultative (PMF)	Algicalm® 400 mg/25 mg, Claradol codéiné® 500 mg/20 mg, Codoliprane®, Compralgyl® 400 mg/20 mg, Gaosédal®, Gélumaline®[1], Klipal codéiné® 300 mg/25 mg, Lindilane® 400 mg/25 mg, Migralgine® 400 mg/20 mg, Novacétol®, Paracétamol codéine Arrow® 400 mg/20 mg, Prontalgine®, Supadol®[2], Végadéine®[3]

[1] arrêt de commercialisation en 2006
[2] arrêt de commercialisation en 2004
[3] arrêt de commercialisation en 2003

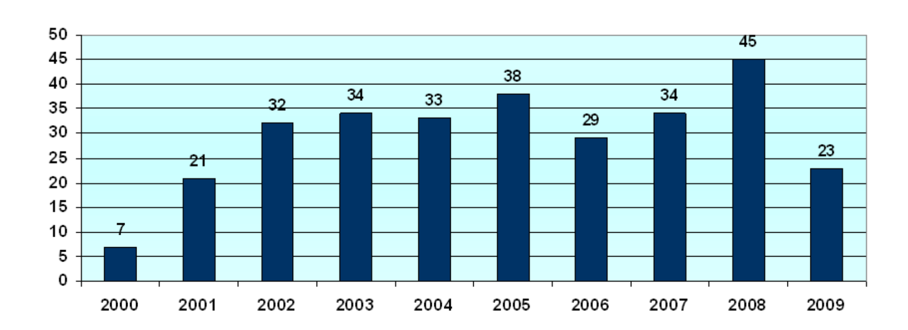
Selon la quantité de codéine par unité de prise et par conditionnement, ces médicaments peuvent être obtenus ou non sans ordonnance. Les préparations contenant de la codéine sont soumises à la réglementation des substances vénéneuses (Liste I), à l'exception des présentations contenant une quantité de codéine inférieure ou égale à 20 mg par unité de prise et une quantité remise au public inférieure ou égale à 300 mg, qui elles, sont soumises au régime de PMF.

I. Notifications Spontanées

Entre 2000 et juin 2009, 297 notifications spontanées d'abus ou de dépendance ont été recueillies dont 84% par les CEIP, 3% par les CRPV et 13% par les laboratoires.

Le nombre de notifications a fortement augmenté entre 2000 et 2003, puis entre 2007 et 2008. Il est important de noter que l'année 2009 ne correspond qu'aux 6 premiers mois de l'année.

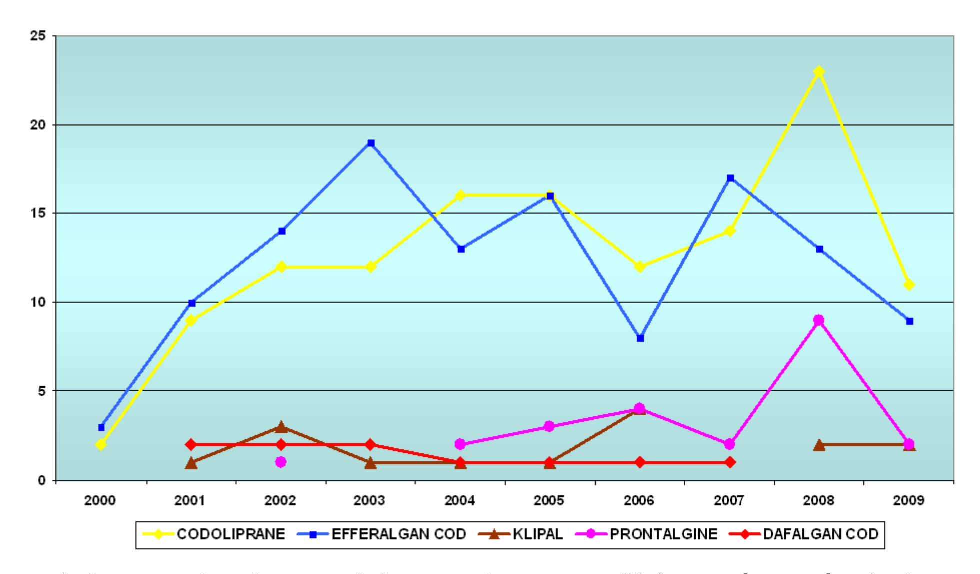
Evolution du nombre de cas dans le temps



Les cas rapportés concernent majoritairement des femmes (60%). L'âge moyen des sujets est 39,6 ans (16-77 ans), la tranche d'âge la plus représentée étant les 30-49 ans.

La consommation des médicaments étudiés a été initiée pour le traitement de la douleur dans 43% des cas. Elle s'inscrit dans un but de substitution dans 4% des cas ou dans un contexte d'abus dans 7 % des cas. Des situations diverses de toux, d'anxiété, d'insomnie ou de troubles du transit motivent la prise dans 2 % des cas. Le motif de l'utilisation n'est pas précisé dans 44% des cas.

Neuf spécialités sont identifiées et font l'objet de 309 signalements, 12 patients ayant déclaré consommer 2 spécialités différentes. Le Codoliprane® est la première spécialité signalée (n=127 patients soit 41%), avant l'Efferalgan Codéiné® (n=122 soit 40 %) et, dans une proportion moindre, la Prontalgine® (n=23 soit 7%). L'évolution du nombre de signalements par an depuis 2000 montre que ces 2 spécialités font alternativement l'objet du plus grand nombre de signalements.

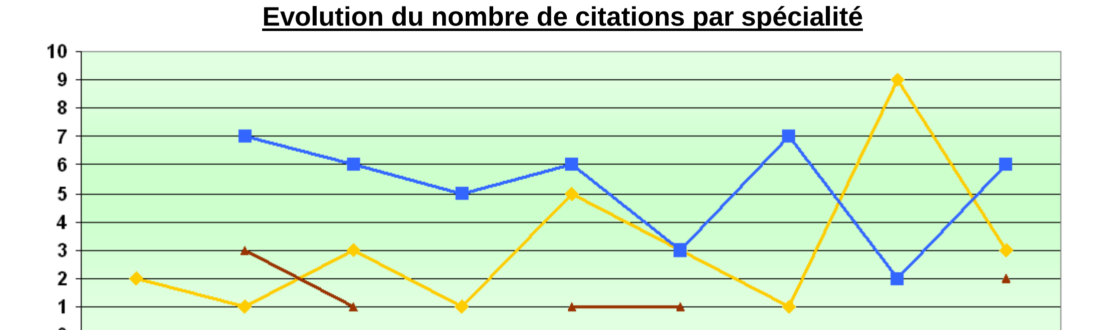


<u>II. OPPIDUM (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites Détournés de leur Utilisation médicamenteuse)</u>

Entre 2000 et 2008, la consommation de l'association paracétamol-codéine a été rapportée dans 81 cas, avec un pic en 2001 et un pic en 2004.
Les consommateurs sont le plus souvent des femmes (58%). Ils sont âgés en moyenne de 35,9 ans (19- 69 ans), la tranche d'âge la plus concernée est celle des 20-39 ans.
Ils se procurent les médicaments étudiés sur prescription médicale dans 46 cas, les achètent sans ordonnance dans 23 cas, les obtiennent par vol, « deal » ou don dans 11 cas.
La durée de la consommation s'étend de quelques semaines à quelques mois dans 20 cas, de 1 à 29 ans dans 37 cas. Elle n'est pas renseignée dans 24 cas.
Dans la majorité des cas, les sujets ont recours à la voie orale.
Les 3 spécialités les plus consommées sont : Efferalgan Codéiné® (n=38 soit 46%), Codoliprane® (n=30 soit 36%) et Klipal® (n= 8 soit 10%).

L'évolution du nombre de notifications au cours du temps est fluctuante comme cela est illustré dans le tableau ci-après :

Evolution du nombre de citations par spécialité



III. OSIAP (Ordonnances suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

Entre 2001 et 2008, 126 ordonnances suspectes comportant l'association paracétamol-codéine ont été collectées lors de l'enquête OSIAP.
Les patients sont des femmes dans 56% des cas ; ils sont âgés en moyenne de 40,4 ans (15-95 ans).
L'évolution du nombre de citations par an est variable avec une légère tendance à l'augmentation entre 2003 et 2007.
L'évolution du nombre de citations par an selon les spécialités retrouvées figure dans le tableau ci-après :

Evolution du nombre de citations par spécialité

La spécialité contenant l'association paracétamol-codéine la plus souvent retrouvée sur les ordonnances suspectes est l'Efferalgan Codéiné® (n=78 soit 62%). Son taux de détournement[4] est passé de 1,67 en 2003 à 3,88 en 2007 puis 0,78 en 2008.
Le Codoliprane® représente 15% des signalements. Son taux de détournement est de 1,47 en 2008 contre 0,65 en 2005.
Il est à noter que l'obtention de l'Efferalgan Codéiné® nécessite une prescription médicale alors qu'elle est facultative pour le Codoliprane®.

IV. Complications hépatiques

Le tableau ci-dessous rapporte le nombre de cas en fonction des doses quotidiennes de paracétamol rapportées dans les notifications spontanées. Il mentionne également le bilan hépatique (BH) qui est rapporté dans 52 observations sur 297.

Doses (g/j)	Notifications spontanées	Bilan hépatique normal	Anomalies hépatiques
< 3,9	72 (24%)	3	1
4 – 10,9	120 (40%)	8	13

[4] Le calcul du taux de détournement d'un médicament est effectué en pondérant le nombre de citations qui le concerne par sa diffusion dans la population estimée en DDD (defined daily dose ou dose définie journalière)

11 – 19,9	43 (14%)	7	9
20 – 57,6	17 (6%)	1	7
NP	45 (15%)	1	2
Total	**297**	**20**	**32**

Par ailleurs, *Mc. Bride* (1995) rapporte des observations similaires, sans atteinte hépatique, lors de consommations chroniques de paracétamol à fortes doses allant de 3 à 19 g/j.

Les résultats des études menées chez l'Animal sont contradictoires. *Shayig* (1999) émet l'hypothèse d'un mécanisme hépatique qui protégerait du développement d'une atteinte hépatique.

Conclusion et propositions du rapporteur

Les données examinées montrent que les médicaments contenant l'association paracétamol-codéine font l'objet d'abus et de dépendance. Un bilan hépatique a été réalisé pour 14% des patients : 8% d'entre eux ont présenté une atteinte hépatique sans étiologie non médicale alors que 5 % ont un bilan hépatique normal.
Les cas d'abus et de dépendance rapportés concernent un nombre limité de spécialités. Certaines sont disponibles sans ordonnance, d'autres non. L'inscription de l'ensemble des spécialités étudiées sur la liste I des substances vénéneuses ne devrait avoir que peu d'incidence sur leur détournement et leur abus et donc sur le risque d'hépatotoxicité.
Le rapporteur soutient les propositions qu'il avait formulées lors de la précédente enquête à savoir limiter la délivrance sans ordonnance des spécialités exonérées de la réglementation des substances vénéneuses à une seule boîte et renforcer les conseils et les mesures de précaution auprès des patients et des professionnels de santé.

Commentaires de la Commission

La représentante du Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens rappelle que les intoxications au paracétamol sont souvent dues à une méconnaissance des patients, qui associent plusieurs médicaments contenant du paracétamol. Elle souligne l'importance du conseil du pharmacien lors de la délivrance de ces médicaments.

Un membre de la Commission estime qu'il faudrait envisager la dissociation du paracétamol de la codéine dans les médicaments pour limiter le risque de surdosage en paracétamol.

Avis de la Commission

Compte-tenu du risque de dépendance et d'abus lié à la consommation de codéine et du risque d'atteinte hépatique lié à une consommation excessive de paracétamol, la Commission recommande :

- **de rappeler sur le conditionnement extérieur que la délivrance des spécialités disponibles sans ordonnance est limitée à une boîte sauf prescription médicale ;**
- **de rappeler au pharmacien le risque d'abus et de dépendance à la codéine et les modalités de délivrance des spécialités en contenant ;**
- **d'informer les patients du risque d'abus et de dépendance à la codéine en modifiant de façon harmonisée les notices des médicaments concernés.**

La séance est levée à 18 heures